

Oftalmología clínica y experimental

Publicação científica do Conselho Argentino de Oftalmologia · Volume 17 · Suplemento 1 · Março de 2024 · ISSN 2718-7446

CONSENSO LATINO-AMERICANO SOBRE LUBRIFICANTES OCULARES E OLHO SECO (LUBOS)



OCE

17.S1

CAO



A LUBOS gostaria de agradecer à Divisão de Olho Seco e Saúde Ocular e Lentes de Contato da Alcon Laboratories por sua colaboração no desenvolvimento deste consenso.

Consenso Latino-Americano sobre Lubrificantes Oculares e Olho Seco (LUBOS)

Direção-geral

María Ximena Núñez

Co-investigadores

Alejandro Rodríguez García

José Pereira Gomes

Manuel Garza

Alejandro Aguilar

María Alejandra Henríquez

e o Grupo LUBOS de membros do painel e parceiros

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2024, 17 (S1): eS1-eS103

Oftalmología clínica y experimental

A revista **Oftalmología clínica y experimental** é a revista científica do Conselho Argentino de Oftalmologia. Tem periodicidade trimestral (quatro números por ano) e o seu objetivo é proporcionar o acesso a material científico em espanhol, português e inglês. Contém trabalhos originais de investigação clínico-cirúrgica e básica, comunicações breves, relatos e séries de casos, revisões sistemáticas, notas sobre medicina baseada em evidências, bioestatística e prevenção da cegueira, comentários de resumos relevantes para a prática oftalmológica apresentados em congressos e reuniões de oftalmologia, e referências a publicações em outras revistas. A correspondência para a secção de cartas dos leitores aberta a todos os que queiram exprimir os seus comentários sobre trabalhos publicados e observações preliminares importantes

para a prática oftalmológica. Os artigos recebidos são avaliados por profissionais (árbitros ou revisores) com conhecimento da matéria, de acordo com as normas internacionais. A revista dispõe de um sistema de autoavaliação para contabilizar os créditos de formação contínua. Os artigos podem ser localizados e identificados através dos buscadores habituais da web aberta e das bases de dados regionais.

O Conselho Editorial da revista adere aos princípios estabelecidos pelo Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas e está em conformidade com os princípios da Declaração de Helsinki e com os princípios da *Association for Research in Vision and Ophthalmology* (ARVO) para o tratamento de animais de laboratório.

Equipe

DIRETOR

Dr. Rodrigo M. Torres (Paraná)

DIRETORES ASSOCIADOS

Dr. Franco Benvenuto (Buenos Aires)

Dra. Alejandra Carrasco (Mendoza)

Dr. Javier Casiraghi (Buenos Aires)

Dr. Jeremías Galletti (Buenos Aires)

Dr. Emilio Ladeveze (Rosario)

Dr. Andrés Lasave (Mar del Plata)

Dr. Tomás Ortiz Basso (La Pampa)

Dra. Melina Mateos (Bahía Blanca)

Dr. Fernando Pellegrino (Buenos Aires)

Dra. María Cecilia Sánchez (Córdoba)

Dr. Ariel Schlaen (Buenos Aires)

DIRETORES ANTERIORES

Dr. Juan Oscar Croxatto

2007-2011

Dr. Javier Casiraghi

2012-2019

CONSELHO EDITORIAL POR SECÇÃO

Asociación de Investigación
en Visión y Oftalmología (AIVO)

Dr. María Cecilia Sánchez

Asociación Argentina de Glaucoma
(ASAG)

Dra. Celina Logioco

Centro Argentino de
Estrabismo (CAE)

Dr. Esteban Travellotti

Grupo Argentino de Uveítis (GAU)

Dr. Emilio Dodds

Sociedad Argentina de Córnea,
Refractiva y Catarata (SACRYC)

Dr. Gerardo Valvecchia

Sociedad Argentina de Plástica
Ocular (SAPO)

Dr. Guillermo Fridrich

Sociedad Argentina de
Retina y Vitreo (SARyV)

Dr. Arturo Alezzandrini

Sociedad Argentina de
Superficie Ocular (SASO)

Dr. Martín Berra

CONSELHO EDITORIAL NACIONAL

Dr. Emiliano Becerra

Dr. Alejandro Berra

Dr. Roberto Borrone

Dr. Cristóbal Couto

Dr. Pablo Chiaradia

Dr. Leonardo D'Alessandro

Dr. Juan E. Gallo

Dr. Pablo Larrea

Dr. Arturo Maldonado Bas

Dr. Alberto Naveyra

Dr. Javier Odoriz Polo

Dr. David Pelayes

Dr. Gustavo Piantoni

Dra. Ruth Rosenstein

Dr. Fernando J. Scattini

Dra. Felisa Shokida

Dr. Julio Urrets Zavalía

Dr. Alejo Vercesi

Dr. Ricardo Wainsztein

Dr. Daniel Weil

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. J. Fernando Arévalo, *Estados Unidos*

Dr. Paulo Augusto de Arruda Mello, *Brasil*

Dr. Fernando Gómez Goyeneche, *Colômbia*

Dr. Van C. Lansingh, *Estados Unidos*

Dr. Jesús Merayo Lloves, *Espanha*

Dra. Elisabetta Miserocchi, *Italia*

Dra. Cristina Muccioli, *Brasil*

Dra. Claudia Murillo Correa, *México*

Dr. Miguel Pedroza Seres, *México*

Dra. Marlene Vogel G., *Chile*

Dr. Tomás Blanco, *Estados Unidos*

Ing. Acner Camino, *Estados Unidos*

Dr. Roberto Gallego Pinazo, *Espanha*

Dr. Jaime Soria, *Ecuador*

Dr. Alfredo Adán, *Espanha*

Dr. Lihteh Wu, *Costa Rica*

CONSELHEIROS EMÉRITOS

Dra. Myriam Berman

Dr. Alberto Ciancia †

Dr. Enrique S. Malbran

Dr. Hugo Dionisio Nano †

Dr. Israel Jaime Yankelevich ☆

Dr. Jorge Zárate

EQUIPE EDITORIAL

Lic. Raúl Escandar

Sra. Mariana Schiffer

Prof. Sebastián Centurión

Lic. Jorge Martins

Lic. Inés Ramírez Bosco



COMITÉ EXECUTIVO 2024-2025

Presidente

Dra. Virginia Zanutigh

Vice-Presidente

Dr. Juan Rivero

Secretário

Dr. Fernando Scattini

Tesoureiro

Dr. Nicolás Garcés

Vice-secretário

Dr. Daniel Sabella

Vice-tesoureiro

Dra. Adriana Tytiun

Primeiro membro

Dr. Santiago Prieto Díaz

Segundo membro

Dra. Celeste Mansilla

Terceiro membro

Dra. Nadia Flores

Quarto membro

Dra. Cecilia Ruades

DIRETOR EXECUTIVO

2024-2025

Dr. Roberto Ebner

Endereço editorial:

Consejo Argentino de Oftalmología, Te-
lefone: (54-11) 4374-5400 linhas rotativas.
Correspondência para o editor: secreta-
ria@oftalmologos.org.ar

Número de propriedade intelectual
69974236.

www.revistaoce.com

Direitos de autor: Nenhuma parte desta revista pode ser reproduzida por qualquer meio, incluindo eletrônico, ou traduzida para outras línguas sem autorização escrita dos editores. Os editores e os membros do conselho consultivo não têm qualquer interesse comercial, nem patrocinam ou apoiam quaisquer produtos comerciais ou procedimentos de diagnóstico ou tratamento mencionados nos artigos publicados.

ISSN 1851-2658 (em impressão, 2007-2021)

ISSNe 2718-7446 (em linha)

Participantes do Consenso LUBOS 2023

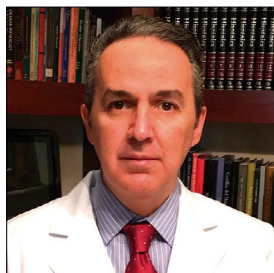
DIREÇÃO GERAL



Dra. María Ximena Núñez

*Diretora geral e investigadora principal LUBOS 2023
Clínica de Oftalmologia de Cali, Colômbia.
Professor na Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colômbia.*

INVESTIGADORES PRINCIPAIS



Dr. Alejandro Rodríguez García

*Investigador principal LUBOS 2023.
Tecnológico de Monterrey, Faculdade de
Medicina e Ciências da Saúde, Instituto de
Oftalmologia de Oftalmologia e Ciências
Visuais. Monterrey (Nuevo León) México.*



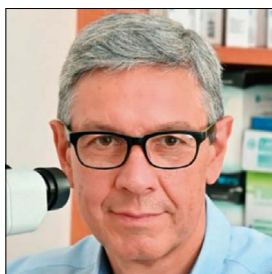
Dr. Manuel Garza

*Investigador principal LUBOS 2023.
Departamento de Ciências Clínicas
Ciências Clínicas, Universidade de
Monterrey, San Pedro Garza García,
Nuevo León, México.*



**Dr. José Alvaro Pereira
Gomes**

*Investigador principal LUBOS 2023.
Departamento de Oftalmologia e
Ciências Visuais da Escola Paulista
de Medicina, Universidade Federal
de São Paulo (UNIFESP),
São Paulo, Brasil.*



Dr. Alejandro Aguilar

*Investigador Principal LUBOS 2023.
Clínica de Superfície Ocular Dr.
Aguilar, San Isidro,
Província de Buenos Aires,
Argentina.*



**Dra. María Alejandra
Henríquez**

*Pesquisadora principal do LUBOS
2023. Instituto Oftalmosalud de
Olhos, San Isidro, Lima, Peru.*

PAINELISTAS



Dra. María Mercedes Acevedo Velasco

*Painelista LUBOS 2023.
Clínica de Oftalmología de Cali, Colômbia.
Professora da Universidad del Valle,
Cali, Colômbia.*



Dr. Cristian Cartes-Indo

*Oftamédica, Centro de la Visión; Temuco
e Santiago, Chile.
Faculdade de Medicina, Oftalmologia,
Universidad de la Frontera,
Temuco, Chile.*



Dr. Renato Ambrósio

*Hospital Rio Vision, Rio de Janeiro, Brasil.
Professor Adjunto de Oftalmologia na
Universidade Federal do Estado do Rio de
Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, Brasil.*



Dr. Dácio Carvalho Costa

*Departamento de Oftalmologia, Escola
de Saúde Pública do Ceará, Universidade
Estadual do Ceará, Fortaleza, Brasil.*



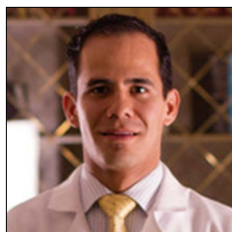
Dr. Juan Pablo Aparicio

*Hospital San Ignacio Pontificia
Pontificia Javeriana, Bogotá, Colômbia.
Fundação Oftálmica Santander,
Clínica Carlos Ardila Lülle.
Universidad de los Andes, Bogotá,
Colômbia.*



Dr. Sergio Felberg

*Chefe do Setor de Córnea, Departamento
de Oftalmologia, Santa Casa de São
Paulo, Hospital do Servidor Público
Estadual de São Paulo, Indianópolis, São
Paulo, Brasil.*



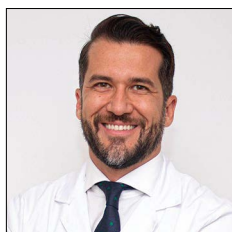
Dr. Guillermo Ávalos Gaxiola

*Instituto Oftalmológico Ávalos,
Guadalajara, Jalisco, México.*



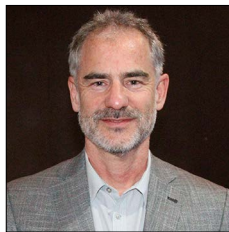
Dra. Denise Fornazari de Oliveira

*Hospital de Clínicas da Universidade
Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, São Paulo, Brasil.*



Dr. Andrés Benatti

*Clínica Oftalmológica de Córdoba,
Universidade Católica de Córdoba,
Argentina.
Hospital de la Ceguera, México
Universidade Nacional Autónoma do
México.*



Dr. Gustavo Galperin

*Hospital Oftalmológico Dr. Pedro
Lagleyze.
Professor adjunto da Universidade
Maimônides.
Palestrante na Universidade de Buenos
Aires.*



Dra. Claudia Blanco

*Clínica Oftalmológica de Cali, Colômbia.
Faculdade de Medicina, Pontificia
Universidad Javeriana, Cali, Colômbia.*

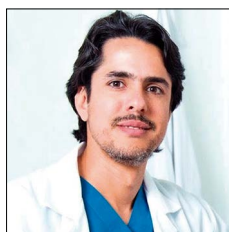


Dra. Ana Mercedes García Albisua

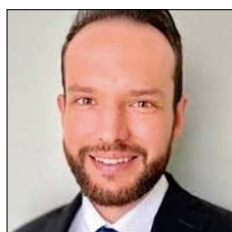
*Associação para a Prevenção da Cegueira
no, México, Universidade Nacional
Autônoma do México, Cidade do México,
México.*



Dr. Arturo Eduardo Grau Diez
*Pontificia Universidade Católica do Chile,
Santiago, Chile.*



Dr. Luis Alberto Real Enderica
*Diretor médico da Clínica Oftalmológica
Real Visión, Guayaquil, Equador.
Cirurgião oftalmológico em refração e
catarata.*



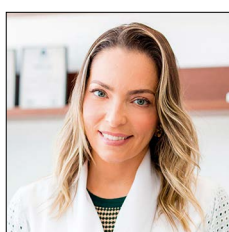
Dr. Erick Hernández-Bogantes
*Centro Ocular da Costa Rica, Universidade
de Costa Rica, San Isidro, Heredia, Costa
Rica.*



Dra. Valeria Sánchez-Huerta
*Associação para evitar a cegueira no
México I.A.P
Afilhada à Seção de Córnea e Cirurgia
Refrativa, Cidade do México, México.*



**Dra. Juana María Londoño
Ruiz**
*Clínica Oftalmológica do Caribe,
Barranquilla, Colômbia.
Universidade Simon Bolivar, Barranquilla,
Colômbia.*



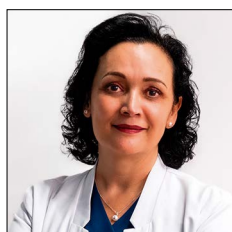
Dra. Faride Waked Tanos
*Hospital Rio Vision, Santa Casa de
Misericórdia do Rio de Janeiro, Ipanema,
Rio de Janeiro, Brasil.*



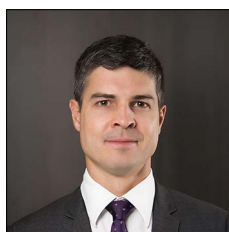
**Dr. Ernesto José Otero-
Leongómez**
*Clínica Barraquer da Colômbia.
Professor de Segmento Anterior,
Córnea e Cirurgia Refrativa, Bogotá,
Colômbia.*



Dra. Florencia Valvecchia
*Centro Oftalmológico de Quilmes
Membro do Conselho de Administração
da Sociedade Argentina de Superfície
Ocular (SASO), Buenos Aires, Argentina.*



Dra. Claudia Palacio Pastrana
*Salauno Health Universidad Anahuac
Westhill University, Naucalpan, Estado do
México, México.*



Dr. Daniel Wasilewski
*Ocularis Oftalmologia Avançada,
Universidade Federal do Paraná, Curitiba,
Paraná, Brasil.*

COORDENADOR DE PESQUISA



Dr. Lisandro Matías Carnielli
OftalmoUniversity / Revai, Barcelona, Espanha.

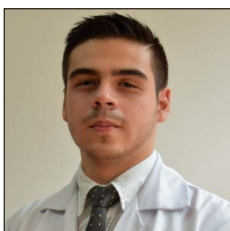
GRUPO DE APOIO À PESQUISA CLÍNICA



Dra. Beatriz Eugenia Ossa López
*Clínica de Oftalmologia de Cali, Colômbia.
Pontificia Universidade Javeriana de Cali, Cali, Colômbia.*



Dra. María Isabel Corrales Martínez
*Clínica de Oftalmologia de Cali, Colômbia.
Pontificia Universidade Javeriana de Cali, Cali, Colômbia.*



Dr. Carlos Andrés Hernández-Tejada
*Clínica de Oftalmologia de Cali, Colômbia.
Pontificia Universidade Javeriana de Cali, Cali, Colômbia.*

CONSULTORIA EM METODOLOGIA E REDAÇÃO CIENTÍFICA



Dr. Rodrigo Martín Torres
Centro de Criação ROMAT, Colônia Avellaneda, Entre Ríos, Argentina.

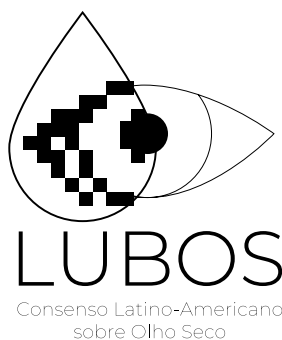
Oftalmología clínica y experimental

Volume 17 • Suplemento 1 • Março de 2024

CONSENSO LATINO-AMERICANO SOBRE LUBRIFICANTES OCULARES E OLHO SECO (LUBOS)

Sumário

Resumo	6
Consenso latino-americano sobre Lubrificantes Oculares e Olho Seco (LUBOS) e-S10	Quais são os níveis de gravidade do olho seco de acordo com sua etiologia? e-S48
1	7
Quais são os componentes do filme lacrimal e qual é a sua função? e-S14	Qual é a função dos componentes de uma lágrima artificial? e-S54
2	8
O que é olho seco e como se encontra o filme lacrimal no olho seco? e-S25	Qual é a lágrima ideal para cada tipo de olho seco de acordo com sua etiologia e gravidade? e-S71
3	9
Qual é o custo e o ônus do olho seco? e-S32	Qual é a função dos tratamentos não farmacológicos para olho seco? e-S75
4	10
Qual a incidência/prevalência do olho seco e seu efeito na qualidade de vida? e-S37	Quais mecanismos de ação farmacológica complementam o tratamento do olho seco com lubrificantes? e-S88
5	11
Quais são as causas etiológicas do olho seco? e-S40	Algoritmo diagnóstico-terapêutico LUBOS e-S100



Consenso Latino-Americano sobre Lubrificantes Oculares e Olho Seco (LUBOS)

Alejandro Rodríguez García, María Ximena Núñez, Jose Pereira Gomes, Manuel Garza, Alejandro Aguilar, María Alejandra Henríquez e palestrantes LUBOS*

Autor correspondente

Dra. María Ximena Núñez
Unidade de Córnea, Catarata e Cirurgia Refrativa
Clínica de Oftalmologia de Cali
Corrida 47, #8 C - 94
Cali, Colômbia.
(572) 511-0898
ximena@visionsana.com

Agradecimentos

A LUBOS gostaria de agradecer à Divisão de Olho Seco & Saúde Ocular e Lentes de Contacto dos Laboratórios Alcon pela sua colaboração no desenvolvimento deste consenso.

Resumo

O fluido lacrimal possui uma composição complexa que lhe permite cumprir múltiplas funções, como funções ópticas, lubrificantes, imunológicas, endócrinas e neurotróficas, essenciais para a saúde visual.

A alteração dos seus componentes, tanto em qualidade quanto em quantidade, afetará a sua homeostase, afetando também a superfície ocular, determinando uma patologia denominada “olho seco”.

O olho seco tem uma elevada prevalência global, que por sua vez está aumentando devido a aspectos ambientais (principalmente uso de telas) e ao aumento da expectativa de vida.

Existem vários produtos para o seu tratamento, mas os lubrificantes —genericamente conhecidos como “lágrimas artificiais”— são essenciais. Existe uma grande variedade de formulações de lubrificantes com diferentes indicações que, se utilizadas de forma adequada e de acordo com o tipo e grau de gravidade do olho seco, permitem uma personalização eficaz do tratamento.

Considerando a complexidade e relevância deste tema, foi formado o Grupo Latino-Americano de Estudos sobre Lubrificantes e Olho Seco (LUBOS). O presente trabalho é um consenso feito com o objetivo de criar um algoritmo diagnóstico e terapêutico para olho seco, focado no uso adequado de lubrificantes e orientado de forma prática para o oftalmologista geral.

* Veja as páginas S2 a S3

Palavras-chave: filme lacrimal, superfície ocular, olho seco, lágrimas artificiais, lubrificantes oculares, consenso, América Latina.

Introdução

Expressar que os problemas da superfície ocular são muito comuns em todo o mundo, que o ambiente, a dieta e o estilo de vida impactam a sua evolução e que existem muitas abordagens terapêuticas diferentes, na realidade não nos diz muito e pouco nos oferece do ponto de vista prático-assistencial. Apesar da globalização, no âmbito médico existem diferenças nas realidades regionais que podem afetar a expressão das patologias e a sua gestão terapêutica.

A América Latina é uma extensa região geográfica que possui particularidades sociais, culturais, étnicas, políticas, geográficas e ambientais que justificam a criação de consensos médicos de especialistas, com a função de avaliar se conceitos criados em outras partes do mundo podem ser adequadamente aplicados em sua comunidade. Por vezes podem exigir adaptações ou mesmo o desenvolvimento de diferentes opções estratégicas para resolver problemas locais de saúde. A formação de um consenso médico-científico permite-nos utilizar —através da aplicação de uma metodologia adequada— a experiência de referências no tema para rever a evidência científica publicada e construir conhecimento que seja de utilidade prática para a comunidade médica na tomada de decisões.

Neste trabalho será abordado o tema olho seco e lágrimas artificiais, considerando que se trata de uma patologia frequente, complexa e multifatorial, que pode se expressar de forma abrupta e aguda, mas que geralmente se manifesta como uma condição patológica crônica e evolutiva, onde predominantemente são utilizadas lágrimas artificiais. É lógico propor que para neutralizar o “ressecamento” da superfície ocular sejam utilizadas terapias que promovam a sua hidratação, sendo esta a base das lágrimas artificiais. Mas, na realidade, até à data não existe lágrima artificial que substitua a substância lubrificante natural dos nossos olhos: o filme lacrimal. Trata-se

de uma substância composta por elementos que são modificados dinamicamente de forma fisiológica para manter a homeostase da superfície ocular. Quando essa homeostase é alterada, dá origem a diferentes graus de olho seco, o que na realidade não significa necessariamente que não haja lágrimas, mas sim que pode haver uma alteração patológica dos seus componentes, pelo que estamos então perante uma doença cuja solução terapêutica exige mais do que “molhar, hidratar ou lubrificar” o olho com um colírio.

Da mesma forma, o manejo do olho seco requer um alto grau de personalização, tanto no diagnóstico quanto no tratamento. Em resposta a isto, estão sendo desenvolvidas cada vez mais formulações tópicas de lubrificantes oculares. Isso torna essencial que o oftalmologista entenda que diferentes lágrimas artificiais estão à sua disposição e conheça suas características para utilizá-las adequadamente. A escolha de uma lágrima artificial não deve ser minimizada.

Apesar de geralmente apresentarem uma grande margem de segurança, não são inofensivos, pois além do princípio ativo contém outras substâncias que podem ser inadequadas ou até tóxicas para a superfície ocular de alguns pacientes. Por outro lado, os lubrificantes oculares são recursos terapêuticos amplamente utilizados por grande parte da população mundial que geram custos para os pacientes e para os sistemas de saúde, o que também é de grande interesse para os laboratórios que os desenvolvem e produzem.

Tudo isso motivou a formação de um grupo de trabalho para desenvolver um consenso que pretende ser de utilidade prática para o oftalmologista, fornecendo informações atualizadas sobre os componentes dos lubrificantes e suas funções em relação às diferentes necessidades de um paciente com olho seco. Para isso foi necessário rever e atualizar outros aspectos relacionados, como os relativos aos componentes do filme lacrimal nas diferentes condições, questões de prevalência, epidemiologia, custos, as classificações atuais do olho seco, e ainda revisamos que outras opções terapêuticas existem para esta anormalidade (tanto farmacológica quanto mediada por dispositivos). Desta forma, propõe-se o objetivo de alcançar um algoritmo de diagnóstico tera-

pêutico para olho seco focado no uso adequado dos princípios ativos dos lubrificantes oculares.

Materiais e métodos

Foi desenhado um estudo baseado no consenso de especialistas que utilizou a metodologia Delphi¹ e seguiu os princípios estabelecidos na diretriz ACCORD². A Colômbia atuou como país anfitrião, em uma convocação inicial da Associação Colombiana de Catarata e Refrativa (ASOCYR), liderada pela Dra. María Ximena Núñez, para desenvolver o primeiro estudo de um grupo de especialistas latino-americanos em Lubrificantes e Olho Seco (LUBOS) e com o apoio do Dr. Ernesto Otero, presidente da ASOCYR. Para o seu desenvolvimento foram consideradas quatro rodadas de trabalho e inicialmente foram nomeados seis pesquisadores principais de diferentes países latino-americanos (Dr. Alejandro Rodríguez García, María Ximena Núñez, Jose Pereira Gomes, Manuel Garza, Alejandro Aguilar e María Alejandra Henríquez), que inicialmente trabalharam (rodadas 1 e 2) e geraram uma série de questões sob a metodologia PECOT (sigla que define os seguintes itens: pacientes, exposição, comparação, *outcomes* [ou seja, resultados, em inglês] e tempo)³. Resumidamente, o método PECOT propõe gerar questões específicas em relação a uma determinada patologia, que neste caso foi o olho seco. Ao final da etapa 2 foram elaboradas 10 questões e uma questão extra (tabela 1) que foi respondida analisando as respostas das 10 questões anteriores. Durante todo o processo, um coordenador clínico externo e orientador metodológico, Dr. Lisandro M. Carnielli, foi responsável pela coordenação dos grupos e suas tarefas.

Para a terceira rodada de trabalhos foi convocada a participação voluntária de oftalmologistas especialistas, pré-selecionados pela formação acadêmica e experiência no tema. Os especialistas foram contatados por e-mail e, uma vez confirmados (fevereiro de 2023), foi formado um grupo de palestrantes participantes (ver páginas S2 a S4), incluindo os seis pesquisadores principais. Foi realizada uma primeira reunião virtual

para explicar a finalidade, a modalidade metodológica do trabalho e os prazos de realização. Nesta terceira rodada, diferentes subgrupos de trabalho foram formados aleatoriamente e as questões foram distribuídas de forma que cada grupo se encarrega de desenvolver um determinado tema. Para trabalhar na terceira rodada, o painel de especialistas contou com uma base bibliográfica fornecida pelo coordenador, que priorizou as informações de acordo com seu nível de evidência, privilegiando revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados e controlados, mas também incluíram relatórios como diretrizes e consensos de sociedades científicas relevantes sobre o tema (por exemplo, relatórios elaborados pela *Tear Film and Ocular Surface Society*)⁴. Da mesma forma, os próprios participantes também podiam propor e contribuir com novas bibliografias se considerassem necessário.

A quarta rodada foi realizada presencialmente durante dois dias que aconteceram no Clube Campestre de Cali, Colômbia, nos dias 6 e 7 de junho de 2023. Aqui cada grupo apresentou seu tema (uma das perguntas atribuídas) para os demais participantes, e foi realizado um debate sobre cada pergunta, onde todos os painelistas participavam e davam suas opiniões. Por fim, buscou-se a aprovação do tema por meio de votação por consenso (a aprovação exigia a maioria dos votos, sendo metade mais 1 do número total de participantes). Assim, em conjunto e por consenso, foram respondidas as questões da tabela 1 e nesta mesma rodada de trabalho foi elaborada a resposta geral à questão 11, para construir um algoritmo terapêutico para olho seco e lubrificantes oculares.

Todos os participantes declararam não ter conflitos de interesse e foi acordado antes do início do estudo que não seriam utilizados nomes comerciais dos produtos lubrificantes, mitigando qualquer tipo de preconceito que possa existir com os laboratórios fabricantes.

Resultados

A seguir serão apresentados os resultados deste trabalho em etapas, respostas às questões coloca-

Tabela 1. Perguntas geradas e sobre as quais o consenso foi desenvolvido pelo grupo LUBOS.

Perguntas do grupo de consenso LUBOS
1. Quais são os componentes do filme lacrimal e qual é a sua função?
2. O que é olho seco e como é encontrado o filme lacrimal no olho seco?
3. Qual a incidência/prevalência do olho seco e seu impacto na qualidade de vida?
4. Qual é o custo do olho seco?
5. Quais são as causas etiológicas do olho seco?
6. Quais são os níveis de gravidade do olho seco de acordo com a sua etiologia?
7. Qual é a função dos componentes de uma lágrima artificial?
8. Qual é a lágrima ideal para cada tipo de olho seco de acordo com sua etiologia e gravidade?
9. Qual é a função dos tratamentos não farmacológicos para o olho seco?
10. Quais mecanismos de ação farmacológica complementam o tratamento do olho seco com lubrificantes?
11. Qual é o algoritmo de tratamento do olho seco?

das de 1 a 10 e em cada uma será desenvolvida a discussão do tema, para finalmente estabelecer conceitos finais obtidos por meio de consenso.

A pergunta 11 passa a ser a construção prática de todo o consenso, gerando um algoritmo diagnóstico-terapêutico e também serão apresentadas as contribuições práticas que conceitualmente se pretende fornecer à comunidade oftalmológica interessada.

Referências

1. Nasa P, Jain R, Juneja D. Delphi methodology in healthcare research: how to decide its appropriateness. *World J Methodol* 2021; 11: 116-129.

2. Gattrell WT, Hungin AP, Price A *et al.* ACCORD guideline for reporting consensus-based methods in biomedical research and clinical practice: a study protocol. *Res Integra Peer Rev* 2022, 7: 3.

3. Baker A, Young K, Potter J, Madan I. A review of grading system for evidence-based guidelines produced by medical specialties. *Clin Med (Lond)* 2010; 10: 358-363.

4. Craig JP, Nelson JD, Azar DT *et al.* TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf* 2017; 15: 802-812.

QUAIS SÃO OS COMPONENTES DO FILME LACRIMAL E QUAL É A SUA FUNÇÃO?

Aspectos gerais das lágrimas

O filme lacrimal (FL) caracteriza-se por ser composto por uma mistura complexa de moléculas (proteínas, lipídios, metabólitos, eletrólitos, etc.) e possui múltiplas funções, como regularizar a superfície refrativa da córnea, proteger os tecidos com sua função antibacteriana e imunológica, fornecer oxigênio e nutrição, bem como realizar a tarefa de remoção de detritos celulares e produtos de resíduo do metabolismo; em conjunto com o sistema de drenagem, as pálpebras e o canal lacrimal, também promove processos de cicatrização em feridas cirúrgicas ou traumas na superfície ocular¹. Mas além disso, o filme lacrimal gera dinamicamente diferentes tipos de lágrimas com características bioquímicas únicas: lágrimas basais (que são diferentes entre o estado de sono/vigília), lágrimas reflexas (que são liberadas em resposta a estímulos) e há também lágrimas que são produzidas e secretadas em resposta às nossas emoções.

A maioria dos componentes do filme lacrimal (como a lactoferrina, a lipocalina-1 e a lisozima) permanece relativamente constante entre os diferentes tipos de lágrimas, da mesma forma que a osmolaridade²⁻³. Porém, a quantidade total de proteínas, lipídios e IgA secretora varia entre as diferentes lágrimas citadas, pois, por exemplo, o conteúdo proteico e lipídico é maior nas lágrimas basais⁴.

Além dos diferentes tipos de lágrimas, existem outros fatores não patológicos que determinam variações em seus componentes como idade⁵⁻⁷, níveis androgênicos⁸ e variabilidade interindividual⁸. Há também alterações em estados patológicos, como disfunção das glândulas meibomianas^{5-6, 10-11}, infestação palpebral por *Demodex*¹²,

doenças sistêmicas como síndrome de Sjögren ou outras collagenopatias¹³, tabagismo¹⁴ ou realização de procedimentos cirúrgicos refrativos da córneas⁶ que podem modificar a composição da lágrima e principalmente a da camada lipídica.

A superfície do filme lacrimal determina uma área entre 1,5 a 2 cm² com espessura média de 3 µm conforme confirmado por King-Smith *et al*, que modificaram o método utilizado por Danjo até obter resultados de espessura consistentes, de acordo com diversos estudos com faixa entre 2–5,5 µm na superfície da córnea¹⁵⁻¹⁷. O volume está entre 2,23 ± 2,5 µl com uma média de cerca de 1 µl. A taxa de fluxo é considerada de 0,15 ± 0,12 µl/min¹⁸ com produção diária total em torno de 0,15 ml/dia e a secreção máxima por estímulo foi descrita entre 40-50 µl/min.^{1, 15}. A taxa de renovação lacrimal é estimada em 16 ± 5%/min.¹⁵.

Embora a descrição original do filme lacrimal como uma tricamada bem diferenciada com uma camada mucinosa interna, uma camada aquosa intermediária e uma camada lipídica externa descrita por Wolf em 1949¹⁹, seja adequada para a conceituação do filme lacrimal, evidências suficientes foram geradas na literatura dos últimos anos para sugerir que o filme lacrimal é na verdade uma estrutura bifásica composta por uma fase lipídica externa que cobre uma fase mucoaquosa^{15, 20}. A seguir veremos primeiro as características e composição da fase mucoaquosa e depois da fase lipídica do filme lacrimal²¹.

Fase mucosa do filme lacrimal

A fase mucoaquosa constitui o maior volume da lágrima e é essencial para manter a função

óptica, regularizando a superfície ocular, proporcionando lubrificação e proteção à superfície ocular.

Componentes mucinosos

Os componentes mucinosos desta fase aproximam-se em maior proporção dos epitélios da córnea e da conjuntiva que os originam e seu principal componente são as mucinas, mas além disso a fase mucosa é composta por água e glicoproteínas de alto peso molecular. Esta camada serve para manter a tensão superficial do próprio filme lacrimal, ancorando-o às microvilosidades das células apicais do epitélio córneo-conjuntival, a função de barreira, hidratação, umectabilidade das membranas das células epiteliais superficiais hidrofóbicas e também para reduzir o dano epitelial devido ao atrito durante o piscar²²⁻²³.

As mucinas associadas à membrana (MAM) —também conhecidas como transmembrana— são produzidas nas células epiteliais da córnea e da conjuntiva, enquanto as mucinas secretoras são produzidas por células caliciformes ou globosas, sendo estas últimas classificadas como mucinas formadoras de gel e mucinas solúveis.

- Os subtipos de MAM são MUC1, MUC4, MUC16 e MUC20.
- Os subtipos de mucinas formadoras de gel são MUC2, MUC5AC, MUC6 e MUC19 e os subtipos solúveis correspondem a MUC7 e MUC9.

As moléculas de água da lágrima competem pela atração polar das moléculas de mucina, evitando que as MAM do glicocálice e as mucinas secretoras se liguem fortemente, formando um gradiente de concentração e dispersão das mucinas na fase aquosa. Essa falta de adesão permite que a lágrima seja facilmente distribuída pela superfície ocular durante o piscar, evitando microtraumas da superfície²¹.

Componente aquoso

O componente aquoso da fase mucoaquosa é composto principalmente por água, que contém múltiplos componentes com diversas funções específicas e diferentes gradientes de concentração, entre os quais se podem mencionar os

eletrólitos produzidos pela glândula lacrimal, as glândulas de Krause e Wolfring^{1, 24}.

Estes são: sódio (120-170 mM), potássio (6-42 mM), magnésio (0,3-1,1 mM), cálcio (0,3-1,1 mM), cloro (106-135 mM), bicarbonato (26 mM) e íons fosfato (0,07 mM), que em grande parte são responsáveis pela osmolaridade lacrimal cujo valor no menisco lacrimal é de 302 ± 6 mOsm/L¹⁵. Os eletrólitos ajudam a manter a estabilidade do pH lacrimal, considerado normal em 7,45, com um intervalo entre 7,14 e 7,82. Esses valores de pH variam de acordo com a exposição da película lacrimal ao ar.

Além disso, na fase mucoaquosa existem diferentes tipos de proteínas; as quatro mais importantes em concentração nas lágrimas são: lisozima, lactoferrina, lipocalina e IgA secretora. A lisozima, a lactoferrina e a lipocalina são secretadas pelo tecido acinar da glândula lacrimal, e a IgA pelos plasmócitos intersticiais incorporados na glândula lacrimal, mas fora dos ácinos²⁵.

As lisozimas representam até 20%-30% das proteínas totais nas lágrimas basais e reflexas, são secretadas pelas glândulas lacrimais principais e acessórias, degradam a parede celular bacteriana pela hidrólise dos peptidoglicanos do esqueleto da parede celular, causando lise e morte bacteriana. Além disso, através de sua alta atividade catiônica, liga-se aos poros carregados negativamente das membranas celulares bacterianas, alterando a permeabilidade celular²⁶.

As bactérias Gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* entre outras, são intrinsecamente resistentes às lisozimas e outras bactérias Gram(-), assim como as bactérias Gram(+), desenvolveram mecanismos para escapar da ação das lisozimas, modificando os peptidoglicanos da parede celular bacteriana, tornando-a resistente à hidrólise, expressando inibidores da lisozima para evitar ser destruída por eles e alterando a carga negativa do envelope celular bacteriano para uma carga mais neutra, o que diminui sua ligação às lisozimas²⁶⁻²⁷.

A lactoferrina representa cerca de 20%-30% do total de proteínas nas lágrimas basais e reflexas, é secretada pelas células acinares das glândulas lacrimais²⁸⁻²⁹, tem a capacidade de se ligar ao ferro livre —necessário para o crescimento bacteriano e a

produção de algumas toxinas— e tem atividade catiônica que causa ruptura da membrana celular de bactérias, fungos e vírus. Possui propriedades anti-inflamatórias por reduzir a ativação do complemento e eliminar os radicais livres de oxigênio³⁰.

A lipocalina representa 15%-33% da proteína lacrimal, é produzida pelas células acinares da glândula lacrimal e possivelmente nas glândulas meibomianas²⁸. Suas funções são: varrer lipídios da superfície corneana e conjuntival para manter uma viscosidade que não cause ruptura da superfície durante o piscar²⁸, remover lipídios geralmente insolúveis em água e potencialmente prejudiciais à superfície ocular, e transportá-los para o sistema de drenagem lacrimal, exercer função de endonuclease ao bloquear o DNA viral e tem uma função antibacteriana e antifúngica por interferir na capacidade dos patógenos de absorver ferro²⁹.

A IgA é formada por duas unidades de anticorpos IgA (dímero), unidas por uma proteína de união (*junction*). É o anticorpo mais abundante no filme lacrimal cuja função é gerar proteção imunológica da superfície ocular. É produzido por células plasmáticas do tecido linfóide associado à conjuntiva (*conjunctival-associated lymphoid tissue*, CALT), bem como por células plasmáticas da glândula lacrimal e das glândulas lacrimais acessórias. Promove a erradicação de patógenos, neutralizando-os e impedindo sua ligação às células hospedeiras²⁵.

Proteínas com função de defesa

Outras proteínas que também possuem função defensiva são:

- **β-defensinas (hBD-2 e hBD-3):** as defensas são um pequeno grupo de peptídeos que possuem um amplo espectro antimicrobiano; afirma-se que tem função cicatrizante epitelial e é regulada positivamente após cirurgia da córnea e em processos de doenças crônicas³¹.
- **Proteínas S100:** inibem a adesão bacteriana às células epiteliais da mucosa, são encontradas nas lágrimas e aumentam na inflamação crônica³².
- **Enzima secretora fosfolipase A2** é ativa contra bactérias Gram-positivas e é produzi-

da pela glândula lacrimal e pelas células epiteliais da córnea e da conjuntiva³³.

• **Inibidor da protease leucocitária secretora:** possui atividade antiprotease, mas é conhecido por possuir propriedades anti-inflamatórias e antimicrobianas, é ativo contra bactérias Gram positivas, bactérias Gram negativas, fungos e HIV. É produzido pela glândula lacrimal e pelas células epiteliais da superfície ocular⁴.

• **Proteína surfactante (SP):** A e D ligam-se a patógenos e regulam a defesa do hospedeiro, produzida pelas células da glândula lacrimal e pelas células epiteliais da córnea e da conjuntiva³⁴.

• **SP-A/D em lágrimas:** facilita a eliminação de patógenos na presença de neutrófilos³⁵.

• **SP-D:** ajuda a proteger as células epiteliais da córnea da invasão de *P. aeruginosa*³⁶.

• **Lectinas tipo C:** ligam-se a carboidratos nas superfícies microbianas e a receptores nas células fagocíticas, promovendo a eliminação microbiana³⁷.

Proteínas com função epitelial trófica e de suporte

Outras proteínas da fase mucoaquosa possuem funções epiteliais tróficas e de suporte como veremos a seguir:

- A fase mucoaquosa contém numerosas proteínas, incluindo fatores de crescimento e de suporte celular. Eles fornecem uma função homeostática (por exemplo, suprimem a inflamação, mantêm a inervação ou a barreira), enquanto outros estão principalmente envolvidos na cicatrização de feridas epiteliais e/ou estromais³⁸.
- Fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico, responsável por auxiliar na divisão das células epiteliais da córnea, e o fator de crescimento transformador β (TGF-β), que regula inibindo ou estimulando o crescimento celular, regula o sistema imunológico promovendo a síntese e deposição de matriz extracelular durante o reparo de feridas²⁰. Certos fatores, como o fator de crescimento epitelial, são secretados pela glândula lacrimal e promovem a migração e proliferação epitelial das células da córnea e

aceleram o processo de cicatrização de feridas³⁹. Outros, como o TGF- β , são produzidos pelo epitélio estratificado da superfície ocular (TGF- β 1 e β 2) e pelas células caliciformes (TGF- β 2)⁴⁰⁻⁴¹. Foi observado que o TGF- β 1 e o TGF- β 2 inibem a proliferação epitelial da córnea de maneira dose-dependente⁴².

- Metaloproteínases de matriz (MMP): são endoproteases que degradam a matriz extracelular e a membrana basal e atuam nos processos de cicatrização. Os encontrados no filme lacrimal são MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-10 e MMP-13. A MMP-9 é potencialmente destrutiva, pois ataca o colágeno. MMP-8 e MMP-14 são encontradas em níveis elevados em lágrimas saudáveis e estão envolvidas na cicatrização⁴.

- As citocinas —principalmente: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12— são uma categoria muito ampla de proteínas muito pequenas, são encontradas em concentrações muito baixas em lágrimas normais, podem ter um comportamento pró-inflamatório ou redutor da inflamação⁴³.

Fase lipídica do filme lacrimal

A camada lipídica do filme lacrimal é uma estrutura dinâmica que se compacta e se expande na superfície ocular a cada piscada⁴⁴. Desde a sua descrição no final do século passado como uma bicamada composta por lipídios polares internos e apolares externos⁴⁵, passamos para a descrição de uma multicamada descrita por King-Smith e colaboradores⁴⁶ que se encontra em estado de cristal líquido com proteínas misturadas que provavelmente surgem de citoqueratinas⁴⁷.

Assim como na fase mucoaquosa, há variabilidade nos componentes lipídicos relacionada à técnica utilizada⁴⁸⁻⁵⁰, são utilizados principalmente dois tipos de procedimentos de amostragem: com material absorvente ou por capilaridade. Independentemente do método escolhido, no caso de investigações associadas da superfície

ocular, a amostragem lacrimal deve ser realizada primeiro para evitar lacrimejamento reflexo e pelo menos 2 horas após o despertar para evitar a coleta de lágrimas com os olhos fechados. Atenção também deve ser dada ao uso de lentes de contato e aos tratamentos contínuos, tanto tópicos quanto sistêmicos⁵¹.

Como mencionado anteriormente, a principal função da camada lipídica do filme lacrimal é retardar a evaporação da fase mucoaquosa da lágrima através da redução da tensão superficial, além de formar uma barreira entre a camada mucoaquosa e a conjuntiva palpebral⁵².

Para cumprir a sua função, a camada lipídica, cuja espessura normal é de 50-100 nm, contém colesterol, ésteres de cera, ácidos graxos e fosfolipídios que interagem com a camada aquosa. Em grande parte, estes são secretados pelas glândulas meibomianas localizadas na margem palpebral⁵³, que são responsáveis pela produção dos lipídios polares internos e dos lipídios apolares externos⁵⁴.

Graças aos avanços diagnósticos, nos últimos anos houve um progresso significativo na compreensão dos componentes do filme lacrimal, especificamente na camada lipídica. O estudo destes componentes —conhecidos como lipidômica (lipidomics)— permitiu conhecer mais de 600 moléculas de gordura de 17 tipos de lipídios que compõem essa camada⁵⁴.

Existem várias classificações de lipídios: a mais simples é aquela que os classifica em simples e complexos. A nível ocular, a maioria dos estudos tem demonstrado que os lipídios encontrados no meibum e no filme lacrimal são de tipo complexo⁵⁵. Além disso, outra classificação dos lipídios pode basear-se na sua solubilidade em água, segundo a qual são agrupados em lipídios polares (são capazes de ionizar e/ou formar ligações de hidrogénio com moléculas de água), lipídios apolares (extremamente pouco solúveis em água) e anfífilicos (possuem comportamento polar e apolar)⁵⁵.

Segundo estudo de Lam e colaboradores, existem 17 classes de lipídios no filme lacrimal humano (tabela 1)⁵⁴.

Tabela 1. Descrição dos lipídios presentes no filme lacrimal humano (adaptado de Lam *et al.*⁵⁴).

Lipídios neutros	Fosfolipídios
Ésteres de colesterol	Fosfatidilcolinas
Ésteres de cera	Fosfatidiletanolamina
Triacilglicerídeos	Fosfatidilserinas
Diacilglicerídeos	Ácidos fosfatídicos
Colesteróis livres	Fosfatidilinositóis
Esfingolipídios	Fosfatidilglicerol
Esfingomielinas	Ácidos liso-bifosfatídicos
C8-glicosilceramida	Outros lipídios
Ceramidas	Ácidos graxos (O-acyl)-ω-hidroxi
NeuAca2-3Galβ1-	Sulfatos de colesterol
4Glcβ -Cer C17-esfingosina-1-fosfato	-----

Lipídios polares

Os lipídios polares são compostos por fosfolipídios (principalmente fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina) e ômega-hidroxiácidos ($\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$)⁵⁶. Sua principal função está ligada às suas propriedades anfífilas (moléculas com características polares e apolares) que permitem uma interface entre a camada lipídica apolar e a fase mucoaquosa e são essenciais para a expansão da camada lipídica⁵⁷. Essa interface pode criar estabilidade estrutural reduzindo a tensão superficial do componente aquoso, aumentando a viscoelasticidade e promovendo a segregação adequada das moléculas do filme lacrimal, permitindo a distribuição normal da lágrima e evitando a desidratação da superfície ocular⁵⁸.

A concentração de fosfolipídios no meibum tem sido relatada em até 16%, embora com grande variabilidade, e no filme lacrimal até 12%⁵⁹, com predomínio destes nas lágrimas sobre o meibum, enquanto os hidroxiácidos ômega tem

sido reportados em 3,5% no meibum e até 4,4% no filme lacrimal⁵⁹⁻⁶⁰. Porém, como mencionado anteriormente, existe variabilidade nas concentrações desses lipídios entre os diferentes tipos de lágrimas. Rohit e colaboradores compararam o perfil lipídico entre lágrimas basais e reflexas, encontrando diferenças tanto nos lipídios polares ($p<0,05$) quanto nos lipídios apolares ($p<0,5$). As concentrações de todas as classes lipídicas polares (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, esfingomielina, OAHFA) foram mais altas nas lágrimas basais, sendo a fosfatidiletanolamina a classe lipídica menos abundante⁶¹.

Até o momento, não se conhece a quantidade mínima de lipídios polares necessária para desempenhar sua função; Butovich postula que o filme lacrimal deve conter pelo menos 5% de lipídios polares⁵⁵.

Embora todos os tipos conhecidos de lipídios lacrimais polares tenham sido implicados em doenças oculares, até agora os resultados só conseguiram demonstrar correlação e não causalidade⁶⁰.

Lipídios não polares

São constituídos por ésteres de cera, ésteres de colesterol, diésteres, triglicerídeos, diglicerídeos, monoglicerídeos, esteróis livres e ácidos graxos livres^{56, 62}, onde predominam ésteres de colesterol, ésteres de cera e triglicerídeos. Classicamente, considera-se que estes lipídios evitam a evaporação das lágrimas, proporcionam uma superfície óptica transparente e apresentam uma barreira contra objetos e organismos estranhos⁶³, embora resultados recentes sugiram que o seu efeito na evaporação não está bem estabelecido⁶⁴. Sua principal fonte é o meibum e mais de 140 espécies moleculares de ésteres de cera foram descritas⁶⁵.

Rohit e colaboradores encontraram maior concentração de todos os lipídios apolares (ésteres de colesterol, colesterol livre, ésteres de cera, triacilgliceróis) nas lágrimas basais, onde os lipídios do colesterol são os mais abundantes⁶¹.

Assim como os lipídios polares, alterações na concentração e nos componentes dos lipídios apolares têm sido descritas em diversas condições clínicas, como olho seco⁶⁶⁻⁶⁷ ou embaçamento em usuários de lentes de contato esclerais⁶⁸; contudo, o uso de lentes de contato não parece produzir modificação desses parâmetros⁶⁹.

Outros componentes

Além dos lipídios já descritos, múltiplas investigações foram realizadas recentemente com o objetivo de encontrar novos biomarcadores para diferentes doenças como o olho seco evaporativo, onde se constatou que ésteres de cera de baixo peso molecular e aqueles contendo vestígios de ácidos graxos saturados foram especificamente reduzidos com a doença e foram significativamente correlacionados com vários parâmetros clínicos do olho seco⁷⁰.

Em outras doenças, como a disfunção da glândula meibomiana, seis dos mediadores lipídicos estavam significativamente elevados nos participantes em 20% e três vezes mais nos participantes com expressividade reduzida⁷¹. Mesmo ao compa-

rar as lágrimas de controles saudáveis com pacientes com pterígio, foram encontrados eicosanóides pró-inflamatórios e angiogênicos, como prostaglandinas derivadas de COX (PGE2 e TxB2), leucotrienos derivados de lipoxigenase (LOX) e ácido 12-(R)-hidroxieicosatetraenóico (12-HETRe) derivado do CYP, que por sua vez eram indetectáveis nas lágrimas de controles saudáveis⁷².

Os produtos da peroxidação lipídica nas lágrimas estão sendo amplamente investigados por seu papel como biomarcadores de doenças. Estes incluem malondialdeído (MDA), 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) e hexanoil-lisina (HEL)⁷³. A oxidação dos ácidos graxos insaturados ômega-6 produz HEL, que é um novo biomarcador de peroxidação lipídica⁷⁴.

Proteômica e metabolômica

O desenvolvimento dos campos da proteômica e da metabolômica abre um novo rumo na investigação do filme lacrimal, para que possam ser utilizados novos biomarcadores, definidos como indicadores de um processo biológico normal ou patológico ou da resposta a um determinado tratamento⁷⁵ que nos permitirá diferenciar patologias entre si, fazer diagnósticos mais precoces e também elucidar os mecanismos de determinadas patologias, tanto oculares quanto sistêmicas, e consequentemente melhorar a abordagem do tratamento⁷⁶⁻⁷⁷.

O uso de biomarcadores já foi estudado: Liyan Chen *et al.* realizaram uma revisão dos últimos avanços na aplicação da metabolômica para tentar identificar esses biomarcadores em patologias oculares como retinopatia diabética, degeneração macular relacionada à idade, olho seco e ceratocone, entre outras⁷⁸. Sua real aplicação na prática clínica ainda não foi implementada, mas estudos como o de Lopez-Lopez *et al.*, que constataram que as proteínas mais alteradas em pacientes com ceratocone estavam envolvidas nos principais processos fisiopatológicos da doença como inflamação, estresse oxidativo, proteólise da matriz e homeostase do ferro, esses achados nos aproximam de conhecimentos mais práticos e clinicamente aplicáveis⁷⁹.

Tabela 2. Lista das 50 proteínas mais frequentemente encontradas em lágrimas humanas (adaptado de Jones *et al.*⁷⁷).

Proteínas em lágrimas				
Lactotransferrina	Zinc-alfa-2-glicoproteína	Anexina A1	Queratina tipo II citoesquelética 5	Proteína-glutamina gamma-glutamil transferase 2
Lipocalina-1	Ig de cadeia leve, constante kappa	Proteína suprimida em tumores cerebrais malignos 1	Glutathione S-transferase P	Ig de cadeia pesada, constante Mu
Albumina	Cistatina S	Complemento C3	Actina, alfa cardíaca muscular 1	Inibidor da elastase leucocitária
Proteína prolactina-induzível	Mamaglobina B	Serotransferrin	Cistatina-SA	Mucina-5AC
Ig da cadeia pesada, constante alfa-1	Proteína rica em prolina 4	Ig lambda, simil-polipéptido 5	Ig de cadeia pesada, constante gamma-3	Queratina, tipo II citoesquelética 6A
Lisozima C	Cistatina SN	Subunidade 3 do complexo ativador do sinal co-integradora 1	Piruvato quinase PKM	Ceruloplasmina
Receptor polimérico de Ig	Queratina, tipo II citoesquelética 4	Ig de cadeia pesada, constante gamma-1	Ig de cadeia J	Aldeído desidrogenase 1A1
Glicoproteína extracelular lacritina	Prepropéptido opiorfina	Ig de cadeia leve, constante lambda 2	Proteína central do proteoglicano sulfato de heparano	Ig de cadeia pesada, constante gamma-4
Ig de cadeia leve, constante kappa	Actina, citoplasmática 1	Queratina, tipo I citoesquelética 13	Anexina A2	Ig de cadeia pesada, constante gamma-2
Ig de cadeia pesada, constante alfa-2	Alfa-enolase	Queratina, tipo I citoesquelética 19	Ig de cadeia pesada, constante Mu	Queratina, tipo I citoesquelética 7

Nas últimas duas décadas, com o desenvolvimento das técnicas cromatográficas e de espectrometria de massa, foram identificadas centenas de peptídeos e proteínas lacrimais. Em 2006, De Souza relatou a identificação de 491 novas proteínas⁸⁰, lista que foi progressivamente ampliada com os estudos de Zhou *et al.*, que identificaram 1.543 proteínas no filme lacrimal de pessoas saudáveis⁸¹. O grupo de Garrett Jones conseguiu identificar mais de 3.000 proteínas únicas, nem todas encontradas em todos os sujeitos do estudo⁸². A Tabela 2 mostra os achados de Jones *et al.* das 50 principais proteínas identificadas

nas amostras usando indigestão de proteínas em tira e fragmentação HCD⁷⁷.

A análise metabolômica lacrimal foi usada pela primeira vez por Nakatsukasa *et al.* para identificar e caracterizar os aminoácidos presentes nas lágrimas de olhos normais e em olhos com diferentes patologias da córnea, esclera e superfície ocular⁸³.

Liyan Chen *et al.* publicaram pela primeira vez em 2011 a descrição metabólica global da lágrima, o que foi um desafio porque as amostras eram muito pequenas para estudo e pelas tecnologias de análise, que atualmente estão em

melhor desenvolvimento. Chen *et al* identificaram cerca de 60 metabólitos lacrimais, muitos dos quais não haviam sido descritos anteriormente. Mencionamos brevemente alguns dos grupos de metabólitos encontrados: aminoácidos, aminoálcoois, aminocetonas, ácidos aromáticos, carboidratos, carnitinas, ânions cíclicos, ácidos dicarboxílicos, nucleosídeos, nucleotídeos, peptídeos, fosfolipídios, purinas e derivados, piridoxinas e derivados, aminas quaternárias e ácidos tricarboxílicos⁸⁴.

Conceitos finais

As lágrimas são substâncias extremamente complexas cujos componentes estão em equilíbrio dinâmico que reage às diferentes necessidades da superfície ocular. Novos componentes são constantemente encontrados e novas funções são descobertas, o que por sua vez nos ajuda a esclarecer os aspectos fisiopatológicos do olho seco. Pelas características mencionadas anteriormente, até o momento não existe nenhum produto artificial que possa substituir nossas lágrimas.

Resenhas finais

Informação presente

- O fluido lacrimal é uma substância complexa.
- Componentes com funções oculares e gerais são constantemente descobertos.
- A presença e concentração dos seus componentes é dinâmica.

Necessidades futuras

- Desenvolver métodos acessíveis para determinar os componentes lacrimais na prática diária.
- Pesquisar compostos lacrimais para a saúde geral (além da saúde ocular).

Referências

1. Tiffany JM. The normal tear film. *Dev Ophthalmol* 2008; 41: 1-20.
2. Dartt DA, Willcox MDP. Complexity of the tear film: importance in homeostasis and dysfunction during disease. *Exp Eye Res* 2013; 117: 1-3.
3. Abusharha AA, AlShehri TM, Hakami AY *et al*. Analysis of basal and reflex human tear osmolarity in normal subjects: assessment of tear osmolarity. *Ther Adv Ophthalmol* 2018; 10: 2515841418794886
4. Fu R, Klinngam W, Heur M. Tear proteases and protease inhibitors: potential biomarkers and disease drivers in ocular surface disease. *Eye Contact Lens* 2020; 46 (Suppl 2): S70-S83.
5. Shrestha RK, Borchman D, Foulks GN *et al*. Analysis of the composition of lipid in human meibum from normal infants, children, adolescents, adults, and adults with meibomian gland dysfunction using ¹H-NMR spectroscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 7350-7358.
6. Suzuki T, Kitazawa K, Cho Y *et al*. Alteration in meibum lipid composition and subjective symptoms due to aging and meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2022; 26: 310-317.
7. Butovich IA, Suzuki T. Effects of aging on human meibum. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62: 23.
8. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Impact of androgen deficiency on the lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506: 449-558.
9. Brown SHJ, Kunnen CME, Papas EB *et al*. Intersubject and interday variability in human tear and meibum lipidomes: a pilot study. *Ocul Surf* 2016; 14: 43-48.
10. Sanchez V, Galor A, Jensen K *et al*. Relationships between ocular surface sphingomyelinases, meibum and tear sphingolipids, and clinical parameters of meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2022; 25: 101-107.
11. Galor A, Sanchez V, Jensen A *et al*. Meibum sphingolipid composition is altered in indivi-

duals with meibomian gland dysfunction-a side by side comparison of meibum and tear sphingolipids. *Ocul Surf* 2022; 23: 87-95.

12. Gao H, Chen H, Xie HT *et al.* Changes in meibum lipid composition with ocular demodex infestation. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10: 6.

13. Ewurum A, Veligandla SR, Swindle JS *et al.* A spectroscopic approach to measuring meibum lipid composition and conformation in donors with Sjögren's syndrome. *Exp Eye Res* 2021; 210: 108713.

14. Miglio F, Naroo S, Zeri F *et al.* The effect of active smoking, passive smoking, and e-cigarettes on the tear film: an updated comprehensive review. *Exp Eye Res* 2021; 210: 108691.

15. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA *et al.* TFOS DEWS II tear film report. *Ocul Surf* 2017; 15: 366-403.

16. King-Smith PE, Fink BA, Hill RM *et al.* The thickness of the tear film. *Curr Eye Res* 2004; 29: 357-368.

17. Chen Q, Wang J, Tao A *et al.* Ultrahigh-resolution measurement by optical coherence tomography of dynamic tear film changes on contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 1988-1993.

18. Mathers WD, Daley TE. Tear flow and evaporation in patients with and without dry eye. *Ophthalmology* 1996; 103: 664-669.

19. Wolff E. *Anatomy of eye and orbit including the central connections, development, and comparative anatomy of the visual apparatus.* London: Lewis, 1954.

20. Holly FJ, Lemp MA. Wettability and wetting of corneal epithelium. *Exp Eye Res* 1971; 11: 239-250.

21. Masoudi S. Biochemistry of human tear film: a review. *Exp Eye Res* 2022; 220: 109101.

22. Pflugfelder SC, Stern ME. Biological functions of tear film. *Exp Eye Res* 2020; 197: 108115.

23. Johnson ME, Murphy PJ. Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23: 449-474.

24. Stahl U, Willcox M, Stapleton F. Osmolality and tear film dynamics. *Clin Exp Optom* 2012; 95: 3-11.

25. McDermott AM. Antimicrobial compounds in tears. *Exp Eye Res* 2013; 117: 53-61.

26. Hanstock HG, Edwards JP, Walsh NP. Tear lactoferrin and lysozyme as clinically relevant biomarkers of mucosal immune competence. *Front Immunol* 2019; 10: 1178.

27. Sack RA, Nunes I, Beaton A, Morris C. Host-defense mechanism of the ocular surfaces. *Biosci Rep* 2001; 21: 463-480.

28. Glasgow BJ, Gasymov OK. Focus on molecules: tear lipocalin. *Exp Eye Res* 2011; 92: 242-243.

29. Dartt DA. Tear lipocalin: structure and function. *Ocul Surf* 2011; 9: 126-138.

30. Siqueiros-Cendón T, Arévalo-Gallegos S, Iglesias-Figueroa BF *et al.* Immunomodulatory effects of lactoferrin. *Acta Pharmacol Sin* 2014; 35: 557-566.

31. Garreis F, Schlörf T, Worlitzsch D *et al.* Roles of human beta-defensins in innate immune defense at the ocular surface: arming and alarming corneal and conjunctival epithelial cells. *Histochem Cell Biol* 2010; 134: 59-73.

32. Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci* 2002; 7: d1356-d1368.

33. Robciuc A, Rantamä AH, Jauhiainen M, Holopainen JM. Lipid-modifying enzymes in human tear fluid and corneal epithelial stress response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 16-24.

34. Bräuer L, Kindler C, Jäger K *et al.* Detection of surfactant proteins A and D in human tear fluid and the human lacrimal system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3945-3953.

35. Awashi S. Surfactant protein (SP)-A and SP-D as antimicrobial and immunotherapeutic agents. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2010; 5: 115-123.

36. Ni M, Evans DJ, Hawgood *et al.* Surfactant protein D is present in human tear fluid and the cornea and inhibits epithelial cell invasion by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 2005; 73: 2147-2156.

37. Guzman-Aranguez A, Argüeso P. Structure and biological roles of mucin-type O-glycans at the ocular surface. *Ocul Surf* 2010; 8: 8-17.

38. Klenkler B, Sheardown H, Jones L. Growth factors in the tear film: role in tissue maintenance, wound healing, and ocular pathology. *Ocul Surf* 2007; 5: 228-239.
39. Jones DT, Monroy D, Pflugfelder SC. A novel method of tear collection: comparison of glass capillary micropipettes with porous polyester rods. *Cornea* 1997; 16: 450-458.
40. Yoshino K, Garg R, Monroy D *et al.* Production and secretion of transforming growth factor beta (TGF-beta) by the human lacrimal gland. *Curr Eye Res* 1996; 15: 615-624.
41. Torricelli AAM, Santhanam A, Wu J *et al.* The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury. *Exp Eye Res* 2016; 142: 110-118.
42. Imanishi J, Kamiyama K, Iguchi I *et al.* Growth factors: importance in wound healing and maintenance of transparency of the cornea. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 113-129.
43. Huan JF, Zhang Y, Rittenhouse KD *et al.* Evaluations of tear protein markers in dry eye disease: repeatability of measurement and correlation with disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 4556-4564.
44. Mishima S, Maurice DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res* 1961; 1: 39-45.
45. McCulley JP, Shine W. A compositional based model for the tear film lipid layer. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997; 95: 79-93.
46. King-Smith PE, Bailey MD, Braun RJ. Four characteristics and a model of an effective tear film lipid layer (TFLL). *Ocul Surf* 2013; 11: 236-245.
47. Butovich IA, Lu H, McMahon A *et al.* Biophysical and morphological evaluation of human normal and dry eye meibum using hot stage polarized light microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 87-101.
48. Pucker AD, Nichols JJ. Analysis of meibum and tear lipids. *Ocul Surf* 2012; 10: 230-250.
49. Butovich IA. On the lipid composition of human meibum and tears: comparative analysis of nonpolar lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3779-3789.
50. Kunnen CME, Brown SHJ, Lazon de la Jara P *et al.* Influence of Meibomian gland expression methods on human lipid analysis results. *Ocul Surf* 2016; 14: 49-55.
51. Khanna RK, Catanese S, Emond P *et al.* Metabolomics and lipidomics approaches in human tears: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2022; 67: 1229-1243.
52. Khanal S, Millar TJ. Nanoscale phase dynamics of the normal tear film. *Nanomedicine* 2010; 6: 707-713.
53. Garza-León M, Ramos-Betancourt N, de la Vega FB-D, Hernández-Quintela E. Meibografía: nueva tecnología para la evaluación de las glándulas de Meibomio. *Rev Mex Oftalmol* 2017; 91: 165-171.
54. Lam SM, Tong L, Duan X *et al.* Extensive characterization of human tear fluid collected using different techniques unravels the presence of novel lipid amphiphiles. *J Lipid Res* 2014; 55: 289-298.
55. Butovich IA. The Meibomian puzzle: combining pieces together. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28: 483-498.
56. Chen J, Green-Church KB, Nichols KK. Shotgun lipidomic analysis of human meibomian gland ecretions with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 6220-6231.
57. Rantamäki AH, Seppänen-Laakso T, Oresic M *et al.* Human tear fluid lipidome: from composition to function. *PLoS One* 2011; 6: e19553.
58. Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr Eye Res* 2003; 26: 89-94.
59. Brown SHJ, Kunnen CME, Duchoslav E *et al.* A comparison of patient matched meibum and tear lipidomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54: 7417-7424.
60. Pucker AD, Haworth KM. The presence and significance of polar meibum and tear lipids. *Ocul Surf* 2015; 13: 26-42.
61. Rohit A, Stapleton F, Brown SHJ *et al.* Comparison of tear lipid profile among basal, reflex, and flush tear samples. *Optom Vis Sci* 2014; 91: 1391-1395.
62. Butovich IA, Uchiyama E, Di Pascuale MA, McCulley JP. Liquid chromatography-mass spectrometric analysis of lipids present in human mei-

bomian gland secretions. *Lipids* 2007; 42: 765-776.

63. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1922-1929.

64. Rantamäki AH, Javanainen M, Vattulainen I, Holopainen JM. Do lipids retard the evaporation of the tear fluid? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53: 6442-6447.

65. Butovich IA. Lipidomics of human Meibomian gland secretions: chemistry, biophysics, and physiological role of Meibomian lipids. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 278-301.

66. Chen J, Keirsey JK, Green KB, Nichols KK. Expression profiling of nonpolar lipids in meibum from patients with dry eye: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 2266-2274.

67. Ham BM, Jacob JT, Keese MM, Cole RB. Identification, quantification and comparison of major non-polar lipids in normal and dry eye tear lipidomes by electrospray tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 2004; 39: 1321-1336.

68. Walker MK, Bailey LS, Basso KB, Redfern RR. Nonpolar lipids contribute to midday fogging during scleral lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2023; 64: 7.

69. Masoudi S, Mitchell TW, Willcox MD. Profiling of non-polar lipids in tears of contact lens wearers during the day. *Exp Eye Res* 2021; 207: 108567.

70. Lam SM, Tong L, Reux B *et al.* Lipidomic analysis of human tear fluid reveals structure-specific lipid alterations in dry eye syndrome. *J Lipid Res* 2014; 55: 299-306.

71. Ambaw YA, Timbadia DP, Raida M *et al.* Profile of tear lipid mediator as a biomarker of inflammation for meibomian gland dysfunction and ocular surface diseases: standard operating procedures. *Ocul Surf* 2022; 26: 318-327.

72. Fox T, Gotlinger KH, Dunn MW *et al.* Dysregulated heme oxygenase-ferritin system in pterygium pathogenesis. *Cornea* 2013; 32: 1276-1282.

73. Choi W, Lian C, Ying L *et al.* Expression of lipid peroxidation markers in the tear film and

ocular surface of patients with non-Sjogren syndrome: potential biomarkers for dry eye disease. *Curr Eye Res* 2016; 41: 1143-1149.

74. Sakai K, Kino S, Masuda A *et al.* Determination of HEL (Hexanoyl-lysine adduct): a novel biomarker for omega-6 PUFA oxidation. *Subcell Biochem* 2014; 77: 61-72.

75. Muñoz-Hernández AM, Galbis-Estrada C, Santos-Bueso E *et al.* Human tear metabolome. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2016; 91: 157-159.

76. Teo AWJ, Zhang J, Zhou L, Liu YC. Metabolomics in corneal diseases: a narrative review from clinical aspects. *Metabolites* 2023; 13: 380.

77. Jones G, Lee TJ, Glass J *et al.* Comparison of different mass spectrometry workflows for the proteomic analysis of tear fluid. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2307.

78. Chen L, Gao Y, Wang LZ *et al.* Recent advances in the applications of metabolomics in eye research. *Anal Chim Acta* 2018; 1037: 28-40.

79. López-López M, Regueiro U, Bravo SB *et al.* Shotgun proteomics for the identification and profiling of the tear proteome of keratoconus patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2022; 63: 12.

80. de Souza GA, Godoy LMF, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome Biol* 2006; 7: R72.

81. Zhou L, Zhao SZ, Koh SK *et al.* In-depth analysis of the human tear proteome. *J Proteomics* 2012; 75: 3877-3885.

82. Jones G, Lee TJ, Glass J *et al.* Comparison of Different Mass Spectrometry Workflows for the Proteomic Analysis of Tear Fluid. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2307.

83. Nakatsukasa M, Sotozono C, Shimbo K *et al.* Amino acid profiles in human tear fluids analyzed by high-performance liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 799-808.e1.

84. Chen L, Zhou L, Chan ECY *et al.* Characterization of the human tear metabolome by LC-MS/MS. *J Proteome Res* 2011; 10: 4876-4882.

O QUE É OLHO SECO E COMO SE ENCONTRA O FILME LACRIMAL NO OLHO SECO?

Começaremos este capítulo respondendo diretamente à primeira parte da pergunta com uma definição original criada por este grupo de trabalho depois de ter revisto a evolução das diferentes definições que explicam o que é o olho seco. Continuaremos a responder a segunda parte da pergunta —relativa ao estado do filme lacrimal— visto que na realidade o desenvolvimento de ambos do conhecimento ao longo do tempo tem focado na compreensão desta doença e no seu posterior manejo terapêutico.

Definição LUBOS de olho seco

O grupo de especialistas reunidos para este consenso, depois de ter revisto toda a evidência científica atual, analisado novos conceitos fisiopatológicos e discutido aspectos relacionados com a prática clínica, originou a definição de LUBOS que é sustentada pelas seguintes quatro afirmações:

- *O olho seco é uma doença multifatorial que afeta a superfície ocular e se caracteriza por uma alteração na homeostase do filme lacrimal.*
- *Pode ter origem evaporativa, hipossecretora ou mista.*
- *É acompanhada por vários graus de sintomas oculares, visuais e/ou sinais em que a instabilidade do filme lacrimal e fatores como hiperosmolaridade, a inflamação, o dano tecidual e anormalidades neurosensoriais desempenham um papel importante na sua etiopatogenia.*
- *O estilo de vida e as condições ambientais são elementos desencadeantes ou agravantes da doença.*

Cada uma das quatro afirmações do LUBOS desta nova definição de olho seco tem sua validação científica e é apoiada pelo conteúdo que foi desenvolvido no restante deste trabalho, como veremos a seguir.

Evolução da definição de olho seco ao longo do tempo

A primeira definição proposta de olho seco é relativamente recente e foi feita por um grupo de especialistas e escrita por Lemp *et al.* em 1995¹. Desde então, foram relatadas múltiplas definições e iremos rever as mais importantes.

Em 2007, foi publicada a definição de olho seco do Workshop de Olho Seco TFOS (*Tear Film and Ocular Surface Society*), conhecido como TFOS DEWS I². Dez anos depois, a mesma sociedade, e como resultado de um workshop em que participaram especialistas na doença do olho seco, investigadores académicos, optometristas e oftalmologistas, propôs uma nova definição focada nos efeitos clínicos e sinais associados³. Nesse mesmo ano, 2017, a Asian Dry Eye Society (ADES) publicou sua definição de olho seco⁴. Em 2018, a Academia Americana de Oftalmologia (AAO) propôs novos Padrões de Prática Preferencial (PPP) para a síndrome do olho seco⁵.

Em 2020, Tsubota e colegas propuseram outra definição baseada num consenso entre especialistas em olho seco em diferentes regiões do mundo considerando a definição anterior (TFOS DEWS II, ADES e AAO PPP)⁶. Em 2022, um Consenso Mexicano revisou a definição de olho seco e seus problemas, propondo classificar a doença com base em sua gravidade em leve, moderada e grave,

Tabela 1. Principais autores e/ou grupos envolvidos em consensos e/ou revisões para estabelecimento das definições de olho seco.

GRUPOS	ANO
NEI/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eye ¹	1995
Pflugfelder ⁹	2003
Japanese Dry Eye Research Group ¹⁰	2006
TFOS DEWS I ²	2007
Korean Corneal Disease Study Group ¹¹⁻¹²	2014
Chinese Medical Association Ophthalmic Branch Corneal Group ¹³	2013
Japanese Dry Eye Research Group ¹⁴	2016
Asian Dry Eye Society ⁴	2017
TFOS DEWS II ³	2017
Dry Eye Syndrome PPP ⁵	2018
Tsubota <i>et al.</i> ⁶	2020
Mexican Dry Eye Disease Expert Panel	2022
Lubos	2023

NEI: National Eye Institute. TFOS: Tear Film & Ocular Surface Society. DEWS: International Dry Eye Workshop. PPP: Preferred Practice Patterns.

utilizando uma metodologia capaz de diagnosticar e classificar olho seco de forma objetiva, prática e acessível para qualquer especialista, bem como orientações de tratamento baseadas na gravidade da doença⁷.

Nas tabelas 1 e 2 descrevem-se e mostram-se as definições propostas pelos diferentes grupos.

Apesar das diversas definições propostas para a doença do olho seco, não existe um consenso global único e, como é evidente, ao longo dos anos tem sofrido variações dependendo do grupo, região e abordagem. A primeira definição em 1995 utilizou o termo “distúrbio” (*disorder*) e não “doença” (*disease*)²⁻³ e foi o *workshop* original do TFOS DEWS o primeiro a reconhecer que o olho seco era de fato uma doença, com uma etiologia multifactorial²⁻³.

Na definição da doença do olho seco da TFOS I, os sintomas (sintomas de desconforto e sintomas de distúrbio visual transitório) foram reconhecidos como primordiais. As sequelas do olho seco foram descritas em termos de sintomas e instabilidade do filme lacrimal, e o aumento da osmolaridade

e a inflamação do filme lacrimal acompanharam a doença. O mecanismo ou etiologia da doença do olho seco não foi incluído nesta definição. Especificamente, o aumento da osmolaridade e a inflamação foram descritos como marcadores casuais e não causais da doença².

Na definição do TFOS DEWS II houve acordo de que o elemento unificador do olho seco é a perda da “homeostase” do filme lacrimal³. Os sintomas oculares (desconforto e/ou distúrbio visual) permaneceram como uma característica central da doença e transmitiram que os papéis etiológicos chave da instabilidade do filme lacrimal, hiperosmolaridade, inflamação e danos à superfície ocular foram considerados valiosos no reconhecimento do processo cíclico da doença com seus vários pontos de entrada. Além disso, também foi considerado o papel das anomalias neurosensoriais na etiologia da doença³.

A definição do ADES enfatiza a instabilidade do filme lacrimal, bem como a importância da deficiência visual, destacando o tempo de ruptura

Tabela 2. Definição de olho seco segundo os grupos relacionados na tabela 1.

GRUPO	DEFINIÇÃO DE OLHO SECO
The NEI/Industry workshop (1995) ¹	O olho seco é um transtorno do filme lacrimal devido à deficiência de lágrimas ou à evaporação excessiva das lágrimas que causa danos à superfície ocular interpalpebral e está associado a sintomas de desconforto ocular.
TFOS (2007) ²	O olho seco é uma doença multifatorial das lágrimas e da superfície ocular que causa sintomas de desconforto, distúrbios visuais e instabilidade do filme lacrimal com possíveis danos à superfície ocular. É acompanhada por aumento da osmolaridade do filme lacrimal e inflamação da superfície ocular.
ADES (2017) ⁴	Doença multifatorial caracterizada por um filme lacrimal instável que causa uma variedade de sintomas e/ou distúrbios visuais, potencialmente acompanhados de danos à superfície ocular.
TFOS-DEWS II (2017) ³	O olho seco é uma doença multifatorial da superfície ocular caracterizada pela perda da homeostase do filme lacrimal e acompanhada por sintomas oculares, nos quais a instabilidade do filme lacrimal e a hiperosmolaridade, a inflamação e os danos à superfície ocular e as anormalidades neurosensoriais desempenham papéis etiológicos.
AAO-PP (2018) ⁵	A doença do olho seco (também conhecida como síndrome do olho seco) refere-se a um grupo de transtornos do filme lacrimal que se devem à redução da produção lacrimal ou à instabilidade do filme lacrimal, associados a desconforto ocular e/ou sintomas visuais e doenças inflamatórias da superfície ocular.
Tsubota <i>et al.</i> (2020) ⁶	O olho seco é uma doença multifatorial caracterizada por um filme lacrimal persistentemente instável e/ou deficiente que causa desconforto e/ou distúrbios visuais, acompanhado por um grau variável de epiteliopatia da superfície ocular, inflamação e anormalidades neurosensoriais.
LUBOS (2023)	O olho seco é uma doença multifatorial que afeta a superfície ocular e se caracteriza por uma alteração na homeostase do filme lacrimal. Pode ter origem evaporativa, hipossecretora ou mista. É acompanhada por vários graus de sintomas e/ou sinais oculares e/ou visuais, onde a instabilidade do filme lacrimal e fatores como hiperosmolaridade, inflamação, danos teciduais e anomalias neurosensoriais desempenham um papel importante na sua etiopatogenia. O estilo de vida e as condições ambientais são elementos que desencadeiam ou agravam a doença.

NEI: National Eye Institute. TFOS: Tear Film & Ocular Surface Society. DEWS: International Dry Eye Workshop. PPP: Preferred Practice Patterns. ADES: Asia Dry Eye Society.

do filme lacrimal como exame essencial para avaliação da doença⁴. A definição de doença do olho seco descrita na AAO-PPP refere-se à doença do olho seco como um grupo de distúrbios do filme lacrimal que são devidos à redução da produção lacrimal ou à instabilidade do filme lacrimal⁵. Tsubota *et al.* destacaram a importância do filme lacrimal instável, da inflamação, do desconforto e da deficiência visual, onde também foram incluídas a epiteliopatia e as anormalidades neurosensoriais⁶.

O último workshop TFOS intitulado “A lifestyle epidemic: ocular surface disease” enfatiza como o estilo de vida e o ambiente causam alte-

rações na superfície ocular⁸. Este *workshop* descreve elementos importantes como poluição do ar, nutrientes, cosméticos e outros fatores que afetam a doença do olho seco. É por esta razão que qualquer definição moderna de olho seco deve considerar estes fatores inerentes à vida diária dos pacientes. Nesse sentido, é importante lembrar a definição e o esquema proposto pelo DEWS I em que os fatores associados foram parte fundamental na forma de definir e considerar a doença do olho seco.

Nosso grupo de estudo, após analisar todas as definições anteriores e atuais, enfatizou os seguintes

aspectos que foram considerados para a construção da definição do LUBOS:

1. O olho seco é uma “doença multifatorial” da superfície ocular.
2. O envolvimento do filme lacrimal é fundamental e por isso se optou por “perda de homeostase” como o termo preferido para se referir a ele, abrangendo todas as alterações possíveis.
3. A origem da doença pode ser evaporativa, hipossecradora ou mista.
4. A hiperosmolaridade e/ou inflamação e/ou danos teciduais e/ou anomalias neurossensoriais desempenham um papel importante na sua etiopatogenia.
5. Pode haver graus variados de sintomas e/ou sinais oculares e/ou visuais, e pode haver pacientes sem sintomas visuais e/ou oculares e com sinais oculares. Nesta situação é necessário primeiro descartar uma sensibilidade reduzida da córnea.
6. Devem-se considerar fatores ambientais e de estilo de vida como elementos desencadeantes e/ou agravantes da doença.

Filme lacrimal: alterações na doença do olho seco

A seguir, e depois de ter revisto a evolução da definição de olho seco, vamos rever como se encontra o filme lacrimal e quais são as suas alterações na doença do olho seco.

O filme lacrimal do olho seco é instável, com alterações na sua homeostase que favorecem processos inflamatórios e danos teciduais, o que resulta na perda de suas funções normais de lubrificação, defesa, reparo, cicatrização da superfície ocular e seu papel fundamental como parte do sistema óptico visual³.

Fisiologicamente, a homeostase é descrita como o estado de equilíbrio do corpo, sistema, órgão ou tecido em relação às funções fisiológicas e à composição dos tecidos e fluidos^{3, 15}. Uma homeostase alterada abrange a possibilidade de múltiplas alterações que podem ocorrer no filme lacrimal e na superfície ocular em resposta a uma ou mais causas subjacentes^{3, 15}. As alterações

físico-químicas que ocorrem ao nível do filme lacrimal no olho seco estão intimamente relacionadas com a perda da homeostase dos seus componentes¹⁶.

Muitos avanços foram alcançados desde que a doença do olho seco passou a ser considerada uma patologia relevante e prevalente, com evidências de aumento de incidência na população. No entanto, e apesar do advento de novos testes de diagnóstico, equipamentos de medição e melhor compreensão da histo-fisiopatologia da doença, a natureza complexa dos diferentes componentes, as suas diferentes vias de interação e regulação ainda representam um desafio diagnóstico e terapêutico para a oftalmologia e um vasto campo de trabalho de pesquisa a ser desenvolvido.

Atualmente está demonstrado que o filme lacrimal é composto por numerosas e variadas substâncias que incluem, entre outras: água, lipídios, proteínas, mucinas e eletrólitos, que na doença do olho seco sofrem alterações na sua composição, proporção, estrutura e regulação. Especificamente, anormalidades no proteoma, no metaboloma e o lipídio do filme lacrimal ocorrem no olho seco¹⁶⁻¹⁷.

Anormalidades relacionadas ao proteoma

As proteínas do filme lacrimal (proteoma) apresentam alterações na doença do olho seco³. Mais de 1.800 proteínas foram identificadas como membros do proteoma e vários estudos relacionados a elas foram publicados. Principalmente nesta doença estão alterados: fator de crescimento epidérmico¹⁸⁻²⁰, interleucina 1 (IL-1 α)²¹, interleucina 6 (IL-6)²²⁻²³, lactoferrina (LTF)²¹, lipocalina 1 (LCN1)²⁵⁻²⁶, metaloproteinase de matriz 9 (MMP-9)²¹, MUC5AC²¹, atividade de plasmina do plasminogénio (PLG)²⁹, fosfolipase A2 do grupo IIA (PLA2G2A)³⁰⁻³¹.

Anormalidades relacionadas ao metaboloma

A camada mucoaquosa do filme lacrimal contém eletrólitos (como sódio, potássio, cálcio, magnésio, cloreto, fosfato e bicarbonato) e fragmentos de proteínas, como peptídeos e metabólitos (como aminoácidos, uréia, glicose e lactato). Mais de 85 metabólitos foram identificados nas

lágrimas^{17, 32-34}. Alterações de muitos deles estão presentes na doença do olho seco, incluindo: carnitina, taurina, metionina e arginina, diadenosina polifosfatos, glicose, lactato, ácido fórmico, N-acetilglucosamina e serotonina³³.

A osmolaridade tende a aumentar, gerando alterações estruturais e funcionais que se traduzem em danos progressivos ao nível epitelial da córnea e da conjuntiva. Variações na osmolaridade do filme lacrimal dentro de uma faixa de ± 10 mOsm/L são atualmente aceitas dentro da normalidade³⁵. Esta variabilidade está ligada aos fenômenos evaporativos, pois, ao diminuir a quantidade de solvente (componente aquoso) das lágrimas, tende naturalmente a aumentar a quantidade de solutos, aumentando assim a sua concentração.

O componente aquoso do filme lacrimal é afetado por duas vias principais que se justapõem e/ou sinergizam: diminuição da produção do componente aquoso e aumento da sua evaporação. A diminuição da produção geralmente está associada a um distúrbio ou lesão que afeta a glândula lacrimal, na maioria das vezes de origem autoimune, como a síndrome de Sjögren, e um aumento da evaporação está intimamente relacionado a alterações no componente lipídico³⁶.

Lipidoma

A alteração do componente lipídico mais frequentemente associada é a disfunção das glândulas meibomianas³⁷. Quando os ductos glandulares estão alterados, favorece-se a proliferação bacteriana, que por sua vez excreta lipases e esterases, aumentando a viscosidade e a temperatura necessárias para liquefazer o meibum, completando o ciclo vicioso de obstrução do ducto glandular e inflamação³⁸. Associações com doenças de pele como a rosácea e com ciclos hormonais desempenham papel importante na alteração do componente lipídico³⁹⁻⁴⁰.

Conceitos finais

Conforme mencionado, definir uma patologia cujo nome parece simples (olho seco) acarreta

grande complexidade visto que se trata de uma doença que, embora expressa localmente, manifesta alterações e reações de todo o nosso organismo. Embora existam várias definições muito apropriadas, a definição LUBOS de olho seco foi criada adaptando as melhores evidências atuais, mas também considerando aspectos práticos do oftalmologista geral. A complexidade do olho seco expressa-se em parte nos mistérios que permanecem por revelar em relação às alterações ocorridas no filme lacrimal, pois embora tenham sido identificados aspectos característicos e relevantes do ponto de vista prático — como que o pH das lágrimas aumenta no olho seco⁴¹ —, há muitas questões não resolvidas.

Sinopse

Informação presente

- LUBOS desenvolveu uma definição de olho seco unificando e atualizando conceitos.
- É uma doença multifatorial, de origem evaporativa, hipossecretora ou mista.
- Apresenta diferentes graus de gravidade e pode ser gerada ou agravada pelas condições ambientais e pelo estilo de vida.

Necessidades futuras

- Unificar terminologia e conceitos de olho seco na comunidade médica da América Latina.
- Divulgar, transferir e incorporar estes conceitos aos médicos dos diferentes níveis de formação.

Referências

1. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995; 21: 221-332.
2. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 75-92.
3. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK *et al.* TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017; 15: 276-283.

4. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J *et al.* New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf* 2017; 15: 65-76.
5. Akpek EK, Amescua G, American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Cornea and External Disease Panel *et al.* Dry eye syndrome Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* 2019; 126: P286-P334.
6. Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu Z *et al.* Defining dry eye from a clinical perspective. *Int J Mol Sci* 2020 4; 21: 9271.
7. Rodrigues-Garcia A, Babayan-Sosa A, Ramírez-Miranda A *et al.* A practical approach to severity classification and treatment of dry eye disease: a proposal from the Mexican Dry Eye Disease Expert Panel. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 1331-1355.
8. Craig JP, Alves M, Wolffsohn JS *et al.* TFOS lifestyle report introduction: a lifestyle epidemic-ocular surface disease. *Ocul Surf* 2023; 28: 304-309.
9. Pflugfelder SC. Antiinflammatory therapy for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 337-342.
10. Shimazaki J. Definition and diagnosis of dry eye 2006. *Atarashii Ganka* 2007; 24:181-184.
11. Hyon JY, Kim HM, Korean Corneal Disease Study Group *et al.* Korean guidelines for the diagnosis and management of dry eye: development and validation of clinical efficacy. *Korean J Ophthalmol* 2014; 28: 197-206.
12. Liu, Z. The preliminary recommendations on the name and classification of dry eye. *Chin J Eye Otolaryngol* 2004; 3: 4-5.
13. The Chinese Corneal Society. The consensus on clinical diagnosis and treatment of dry eye. *Chin J Ophthalmol* 2013; 49: 73-75.
14. Shimazaki J. Definition and diagnostic criteria of dry eye disease: historical overview and future directions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: DES7-DES12.
15. Merriam-Webster Dictionary 2016. <http://www.merriam-webster.com>
16. Kannan RJ, Das S, Shetty R *et al.* Tear proteomics in dry eye disease. *Indian J Ophthalmol* 2003; 71: 1203-1214.
17. Jacson CJ, Gundersen KG, Tong L, Utheim TP. Dry eye disease and proteomics. *Ocul Surf* 2022; 24: 119-128.
18. Ohashi Y, Ishida R, Kojima T *et al.* Abnormal protein profiles in tears with dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 291-299.
19. Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z *et al.* Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999; 19: 201-211.
20. Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME *et al.* Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis* 2010; 16: 862-873.
21. Solomon A, Dursun D, Liu Z *et al.* Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2283-2292.
22. Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007; 26: 431-437.
23. Tishler M, Yaron I, Geyer O *et al.* Elevated tear interleukin-6 levels in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998; 105: 2327-2379.
24. Danjo Y, Lee M, Horimoto K, Hamano T. Ocular surface damage and tear lactoferrin in dry eye syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72: 433-437.
25. Navone R, Lunardi C, Gerli R *et al.* Identification of tear lipocalin as a novel autoantigen target in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2005; 25: 229-234.
26. Yamada M, Mochizuki H, Kawai M *et al.* Decreased tear lipocalin concentration in patients with meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 803-805.
27. Schlegel I, De Gouyon Matignon de Pontourade CMF, Lincke JB *et al.* The human ocular surface microbiome and its associations with the tear proteome in dry eye disease. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 14091.
28. Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, Jumblatt MM. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea* 2001; 20: 873-877.

29. Virtanen T, Konttinen YT, Honkanen N *et al.* Tear fluid plasmin activity of dry eye patients with Sjögren's syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75: 137-141.
30. Aho VV, Nevalainen TJ, Saari KM. Group IIA phospholipase A2 content of basal, non-stimulated and reflex tears. *Curr Eye Res* 2002; 24: 224-227.
31. Chen D, Wei Y, Li X *et al.* sPLA2-IIa is an inflammatory mediator when the ocular surface is compromised. *Exp Eye Res* 2009; 88: 880-888.
32. Jung GT, Kim M, Song JS *et al.* Proteomic analysis of tears in dry eye disease: a prospective, double-blind multicenter study. *Ocul Surf* 2023; 29: 68-76.
33. Koduri MA, Prasad D, Pingali T *et al.* Optimization and evaluation of tear protein elution from Schirmer's strips in dry eye disease. *Indian J Ophthalmol* 2023; 71: 1413-1419.
34. Peral A, Carracedo G, Acosta MC *et al.* Increased levels of diadenosine polyphosphates in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 4053-4058.
35. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 2039-2047.
36. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK *et al.* TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 438-510.
37. Sheppard JD, Nichols KK. Dry eye disease associated with meibomian gland dysfunction: focus on tear film characteristics and the therapeutic landscape. *Ophthalmol Ther* 2023; 12: 1397-1418.
38. Lam SM, Tong L, Reux B *et al.* Lipidomic analysis of human tear fluid reveals structure-specific lipid alterations in dry eye syndrome. *J Lipid Res* 2014; 55: 299-306.
39. Barbosa EB, Tavares CM, da Silva DFL *et al.* Characterization of meibomian gland dysfunction in patients with rosacea. *Arq Bras Oftalmol* 2023; 86: 365-371.
40. Wang LX, Deng YP. Androgen and meibomian gland dysfunction: from basic molecular biology to clinical applications. *Int J Ophthalmol* 2021; 14: 915-922.
41. Fischer FH, Wiederholt M. Human precorneal tear film pH measured by microelectrodes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1982; 218: 168-170.

QUAL É O CUSTO E O ÔNUS DA DOENÇA OLHO SECO?

De acordo com o relatório DEWS II (Dry Eye Workshop II), a prevalência da doença do olho seco varia dependendo da população e dos critérios diagnósticos utilizados. Em geral, estima-se que afeta aproximadamente entre 5% e 50% da população adulta mundial. Apesar da variedade na estimativa devido às diferenças na definição e nos critérios diagnósticos utilizados nos diferentes estudos, espera-se um alto custo da doença¹.

O custo das doenças e das suas intervenções em saúde gera implicações socioeconômicas consideráveis a partir de um custo total que inclui a soma do custo direto, do custo indireto e do custo intangível. O custo direto inclui despesas hospitalares convencionais, cuidados alternativos e transporte; dentro do custo indireto está a baixa produtividade e no último grupo do custo intangível, seu principal contribuinte é a incapacidade por dor. Neste panorama, 3 sofreadores são afetados: o sistema de saúde, a sociedade e o paciente². Esses aspectos serão desenvolvidos a seguir.

Custo direto da doença do olho seco

Esses custos são extrapolados para o olho seco conforme mencionado por Pflugfelder *et al.*, referindo-se aos custos gerados por consultas médicas, receitas médicas, óculos especializados, procedimentos médicos, tempo de trabalho menos efetivo, baixa produtividade, mudanças no tipo de trabalho, redução de qualidade de vida, perda de tempo de lazer, deterioração social e emocional e funcionamento físico³.

Nos Estados Unidos, entre 1997 e 1998, relataram custos econômicos de US\$ 228 por paciente

durante 6 meses, dos quais mais de 70% foram para consultas médicas. Além disso, pesquisas obtiveram valores de custo direto para o paciente com olho seco de aproximadamente US\$ 25 por mês.

Nos Estados Unidos em 2011 relataram o custo direto por paciente com olho seco de 783 dólares anuais e, de acordo com a prevalência da doença, calcula-se um valor aproximado de 3,4 bilhões de dólares. Estima-se que o custo anual para tratar um paciente varia conforme a gravidade do olho seco, seja leve, moderado ou grave, com valores de US\$678; US\$ 771 e US\$ 1.267 respectivamente⁴.

No cenário asiático, durante os anos de 2008 e 2009, os dados foram obtidos dos bancos de dados de inventário de farmácias e clínicas do National Eye Centre of Singapore. Os resultados globais indicaram que a despesa total anual com o tratamento do olho seco foi de US\$ 1.509.372,20 em 2008 e de US\$ 1.520.797,80 em 2009, respectivamente. O tratamento farmacológico representa 99,2% do total gasto, onde os lubrificantes representam 79,3% do tratamento farmacológico. O custo por paciente por ano foi de US\$55,86 em 2008 e US\$56,16 em 2009⁵.

Nesta área, especificamente na China, em três centros de saúde constatou-se que o custo por paciente por ano de tratamento de olho seco foi de US\$ 4.422,60, US\$ 391,30 e US\$ 265,40 respectivamente, e compará-lo com a renda per capita naquele ano (2018), representou 3,16%, 2,31% e 2,44%, respectivamente para cada centro. Sugere-se que o custo do olho seco seja influenciado pela situação econômica e pelos centros de saúde onde a avaliação é realizada⁶.

Na Europa, estudos revelaram que o custo total anual dos cuidados médicos para mil pacientes com síndrome do olho seco tratados por oftal-

mologistas varia entre 270 mil dólares na França e 1,10 milhões de dólares no Reino Unido.

Observou-se que, em comparação com estudos anteriores, o custo anual por paciente em 2003 e 2004 parece ser mais elevado no Reino Unido (US\$ 1100 por paciente), seguido por Espanha (US\$ 800 por paciente), Itália (EUA US\$600 por paciente), Alemanha (US\$ 500 por paciente), Suécia (US\$400 por paciente) e França (US\$300 por paciente). Estes custos incluem todas as despesas relacionadas com cuidados, como consultas, tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. As visitas a especialistas representaram o principal fator na França, Alemanha e Espanha, com 40% do custo total anual; enquanto os testes de diagnóstico foram o fator predominante na Itália e na Suécia, e os medicamentos com fórmula médica no Reino Unido⁷.

Quanto ao uso da ciclosporina e dos tampões lacrimais no tratamento do olho seco, considera-se que tem um custo anual maior com seu uso, em cada grupo de gravidade da doença: US\$2.964 para casos leves, US\$ 2.959 para casos moderados e US\$2.698 para casos graves, com um custo médio anual por paciente de US\$ 7,83⁴.

A ciclosporina foi proposta como uma estratégia para reduzir o custo da doença do olho seco, reduzindo as consultas médicas e a necessidade de tampões lacrimais. A ciclosporina tópica aborda o processo inflamatório subjacente no olho seco e teria o potencial de diminuir o fardo econômico da doença, reduzindo as consultas médicas e o uso de outros medicamentos, como por exemplo, as lágrimas artificiais. Num estudo de fase três, descobriram que a ciclosporina diminuiu a necessidade de lágrimas artificiais, o que tem impacto não só no custo das lágrimas, mas também na qualidade de vida dos pacientes⁸⁻⁹.

Qualidade de vida, custo intangível e custo indireto da doença do olho seco

No impacto econômico do olho seco, além de medir a eficácia dos lubrificantes e/ou dispositivos, devemos incluir variáveis de produtividade e qualidade de vida dos pacientes.

A que nos referimos quando falamos em qualidade de vida? Para a Organização Mundial da Saúde, qualidade de vida é um conceito multifacetado que incorpora de forma complexa a saúde física da pessoa, o seu estado fisiológico, o nível de independência, as suas relações sociais e a relação com o meio ambiente¹⁰. A doença do olho seco tem um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, afetando não só a saúde física e o bem-estar psicológico, mas também o nível de independência das pessoas e o impacto ambiental.

Dor e desconforto ocular, visão turva devido à produção inadequada e/ou má qualidade das lágrimas e do sono associado ao olho seco são os principais responsáveis pelo impacto negativo na saúde física. No nível psicológico, a frequente associação com olhos hiperêmicos crônicos, especialmente aqueles associados à rosácea ocular, influencia negativamente a saúde emocional e até causa transtornos de ansiedade e fobias sociais¹¹.

Existem também dificuldades de pensamento, aprendizagem, memória e concentração, atribuíveis principalmente ao efeito negativo nos processos cognitivos gerados pela dor ocular e pela interrupção de tarefas que exigem concentração visual¹². Por se tratar de uma condição crônica incurável, a duração do tratamento gera ônus adicionais secundários à sua integração com as atividades da vida diária, gerando uma diminuição na percepção do nível de independência de pacientes como aqueles com baixa destreza manual devido a patologias neurodegenerativas e /ou autoimune, sem esquecer a percepção dos pacientes sobre dependência do uso de medicamentos e diminuição da capacidade para o trabalho.

Por fim, um impacto ambiental determinado pela diminuição dos recursos econômicos e pela participação da recreação dada pelo contato com fatores que podem agravar a doença¹⁰.

Ao avaliar o impacto na produtividade dos pacientes com olho seco, focamos diretamente na questão do custo indireto da doença e ali são abordados dois conceitos: absenteísmo e presenteísmo. Absentismo entendido como a não presença dos colaboradores no trabalho enquanto estão doentes, o que gera menores custos econô-

micos, versus o conceito de presenteísmo onde os colaboradores estão presentes no trabalho, mas não estão cumprindo as suas funções e têm menor produtividade, gerando maiores custos econômicos e um fenômeno mais difícil de avaliar.

Para avaliar o impacto do absenteísmo e do presenteísmo no Japão, utilizaram uma escala de 0 a 100 que quantifica nenhuma ou total dificuldade em diferentes aspectos do trabalho, e calcularam o impacto econômico com base na perda de vendas e no salário por pessoa¹³, descobrindo que os pacientes com um diagnóstico definitivo de olho seco perdem aproximadamente 3,1 dias úteis por ano, o que representa uma perda de produtividade por pessoa por ano de US\$ 6.160 em pacientes com olho seco e de US\$ 2.444 em pacientes com olho seco provável, o que pode se traduzir em perdas de 1,38 milhão de dólares por ano no grupo avaliado¹³.

No Canadá, o presenteísmo e o absenteísmo foram avaliados durante sete dias utilizando o questionário de Produtividade no Trabalho e Atividade (WPAI) como ferramenta, onde o presenteísmo acabou sendo o maior contribuinte para a doença¹⁴. Os custos relatados em dólares canadenses de 2018 totalizam C\$ 2.324 em custos diretos e C\$ 24.331 em custos indiretos por paciente por ano, dos quais 79,34% são atribuídos ao presenteísmo e 11,11% ao absenteísmo, mostrando o maior impacto do custo indireto sobre o custo direto na doença do olho seco e a importância de ter estes fatores em consideração no cálculo dos custos da doença. Também é importante considerar o aumento do custo devido à gravidade do olho seco e à presença ou ausência da síndrome de Sjögren.

Para classificar a gravidade do olho seco, foi usada a escala Eye Dryness Score Visual Analog Scale (EDS VAS) de 0 a 100, partindo de “nenhum desconforto” até “desconforto máximo”. Pontuações abaixo de 40 foram consideradas leves, pontuações entre 40 e 60 foram consideradas moderadas e pontuações acima de 60 foram consideradas graves. Em casos leves, moderados e graves o custo direto foi de C\$ 957, C\$ 1.302 e C\$ 2.766, respectivamente. O custo indireto foi de C\$ 5.960, C\$ 16.525 e C\$ 25.485 respectivamente.

Nos casos com síndrome de Sjögren, o custo direto foi de C\$ 2.689 e C\$ 2.203 em pacientes não-Sjögren, e o custo indireto foi de C\$ 41.093 com Sjögren e C\$ 17.694 em pacientes não-Sjögren. No Reino Unido, em 2021, os pacientes foram examinados para avaliar a gravidade da sua doença ocular e o seu impacto na qualidade de vida¹⁵. Entre os questionários utilizados estava o questionário de 25 itens do National Eye Institute sobre função visual (NEI VFQ-25), que incluía seis itens adicionais (A3-A8). Outros questionários utilizados foram o EuroQol de 5 dimensões e 5 níveis (EQ-5D-5L), o de impacto do olho seco na vida diária (IDEEL), o questionário de olho seco de 5 itens (DEQ-5) e o questionário de avaliação padronizada do paciente sobre a secura ocular (SPEED). Também foram levados em consideração o índice de conforto ocular (OCI), o índice de produtividade no trabalho e comprometimento da atividade (WPAI) e a escala de secura ocular com sua escala visual analógica (EDS VAS).

Verificou-se que mais de 80% dos pacientes relataram utilizar telas digitais ou realizar atividades diárias como leitura. 25,1% dos pacientes com olho seco relataram ter sido expostos a correntes de ar do ar-condicionado ou recirculação de ar, em comparação com 15,4% dos pacientes sem essa condição. 32,3% relataram exposição ao vento ou ar em movimento, em comparação com 12,3% dos pacientes sem olho seco; e 17,6% contra 8,4% para ventilação forçada ou aquecimento. Em relação à exposição a fatores ambientais, 13,5% dos pacientes relataram estar expostos à poluição, em comparação com 7,6% dos pacientes sem olho seco; e 15,0% contra 5,8% em baixa umidade¹⁶.

É evidente que pacientes com olho seco apresentam maiores limitações e dificuldades de funcionamento socio emocional do que pessoas sem a doença. De acordo com o funcionamento visual do questionário VFQ-28R, pacientes com olho seco estão propensos a maiores dificuldades de mobilidade e autocuidado, e atividades habituais, além de apresentar mais dor ou desconforto e mais ansiedade ou depressão em ED-5D-5L¹⁵.

A exposição às telas tem sido associada ao aparecimento de sintomas de olho seco devido à diminuição da frequência de piscar, piscar incompleto e aumento da evaporação das lágrimas¹⁶. O mecanismo fisiopatológico tem sido amplamente descrito e as revoluções tecnológicas relacionadas ao aumento generalizado do uso de telas como meio de trabalho fizeram com que merecesse destaque especial. A prevalência de olho seco em pacientes usuários de tela varia entre 26% e 70%, considerando a constatação de que a prevalência da doença aumenta à medida que aumenta a idade produtiva. É importante destacar que uma das possíveis causas da alta prevalência encontrada nesta revisão pode estar associada ao uso de lentes de contato, ar-condicionado, controle climático inadequado em escritórios ou baixa umidade¹⁶.

Os países que compõem a América Latina atingiram uma população combinada estimada em 616 milhões de habitantes no ano de 2022¹⁷. Esses países se caracterizam por possuírem fatores socioeconômicos e geoambientais diferentes dos países dos demais continentes estudados anteriormente, o que pode afetar a magnitude e o impacto do peso socioeconômico do olho seco. No momento, não existem dados confiáveis sobre o custo econômico do olho seco nos países latino-americanos. A caracterização da prevalência e a incidência do olho seco nesta região proporcionará uma melhor compreensão do fardo desta condição. Considerando o que foi dito acima, deparamo-nos com a necessidade urgente de preparar estudos socioeconômicos populacionais, particularmente realizados por instituições de saúde públicas e privadas, onde se reflita o custo econômico direto e indireto para melhorar a utilização dos recursos disponíveis pelos vários governos e instituições de saúde visual no futuro¹⁸.

O maior impacto econômico do olho seco está no custo indireto e do ponto de vista da saúde pública não deve ser o único objetivo reduzir o custo direto dos tratamentos para o olho seco, mas sim a eficácia dos tratamentos deve ser procurada para obter a diminuição do custo total impactando o custo indireto.

Adicionalmente, deve-se destacar que o custo direto e indireto do olho seco é variável e dinâmico, de acordo com o estágio do olho seco, sem esquecer a cronicidade que pode ocorrer em cada estágio, sendo importante a detecção e intervenção precoce eficiente para evitar apresentações atroficas que geram maiores custos ao sistema de saúde.

Conceitos finais

Grande parte da população apresenta algum grau de olho seco e os fatores de risco relacionados ao meio ambiente e ao estilo de vida estão aumentando. Isto significa que a doença do olho seco tem realmente um grande impacto econômico que também aumenta, não só pelo custo direto dos cuidados médicos, mas também pelo custo indireto relacionado com o impacto na qualidade de vida, no desempenho visual nas tarefas laborais e a possibilidade de produzir deficiência visual temporária ou permanente. Rever este tema e colocá-lo no nosso contexto territorial permitiu-nos detectar que há necessidade de incluir nos estudos latino-americanos sobre olho seco, considerações relacionadas com o seu impacto econômico. A realização deste tipo de estudo gerará informações e evidências muito úteis para a tomada de decisões em saúde.

Sinopse

Informação presente

- Pelas suas características, a doença do olho seco tem um grande impacto econômico a nível mundial.
- Existe um custo direto para a sua gestão médica e um custo indireto (potencialmente importante devido à alteração do desempenho visual e da qualidade de vida).

Necessidades futuras

- Realizar pesquisas que incluam variáveis econômicas na América Latina para medir o

impacto direto e indireto da doença do olho seco.

- Comunicar estes dados a outras organizações relacionadas com a saúde, que podem não ter conhecimento do real impacto económico do olho seco na comunidade em geral.

Referências

1. Stapleton F, Alves M, Bunya VY *et al.* TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf* 2017; 15: 334-365.
2. Fautrel B, Boonen A, de Wit M *et al.* Cost assessment of health interventions and diseases. *RMD Open* 2020; 6: e001287.
3. Pflugfelder SC. Prevalence, burden, and pharmacoeconomics of dry eye disease. *Am J Manag Care* 2008; 14 (3 Suppl): S102-S106.
4. Yu J, Asche CV, Fairchild CJ. The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea* 2011; 30: 379-387.
5. Waduthantri S, Yong SS, Tan CH *et al.* Cost of dry eye treatment in an Asian clinic setting. *PLoS One* 2012; 7: e37711.
6. Yang W, Luo Y, Wu S *et al.* Estimated annual economic burden of dry eye disease based on a multi-center analysis in China: a retrospective study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 771352.
7. Clegg JP, Guest JF, Lehman A, Smith AF. The annual cost of dry eye syndrome in France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom among patients managed by ophthalmologists. *Ophthalmic Epidemiol* 2006; 13: 263-274.
8. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000; 107: 631-639.
9. Cross WD, Lay LF Jr, Walt JG, Kozma CM. Clinical and economic implications of topical cyclosporin A for the treatment of dry eye. *Manag Care Interface* 2002; 15: 44-49.
10. Guo OD LW, Akpek E. The negative effects of dry eye disease on quality of life and visual function. *Turk J Med Sci* 2020; 50: 1611-1615.
11. Wan KH, Chen LJ, Young AL. Depression and anxiety in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)* 2016; 30: 1558-1567.
12. Karakus S, Mathews PM, Agrawal D *et al.* Impact of dry eye on prolonged reading. *Optom Vis Sci* 2018; 95: 1105-1113.
13. Uchino M, Uchino Y, Dogru M *et al.* Dry eye disease and work productivity loss in visual display users: the Osaka Study. *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 294-300.
14. Chan C, Ziai S, Myageri V *et al.* Economic burden and loss of quality of life from dry eye disease in Canada. *BMJ Open Ophthalmol* 2021; 6: e000709.
15. Hossain P, Siffel C, Joseph C *et al.* Patient-reported burden of dry eye disease in the UK: a cross-sectional web-based survey. *BMJ Open* 2021; 11: e039209.
16. Fjaervoll H, Fjaervoll K, Magno M *et al.* The association between visual display terminal use and dry eye: a review. *Acta Ophthalmol* 2022; 100: 357-375.
17. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. *World population prospects 2022* [em linha]. New York: United Nations, [2023]. Disponível em: <https://population.un.org/wpp/>
18. Chen H, McCann P, Lien T *et al.* Prevalence of dry eye and Meibomian gland dysfunction in Central South America: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2024; 24: 50.

QUAL A INCIDÊNCIA/PREVALÊNCIA DO OLHO SECO E SEU EFEITO NA QUALIDADE DE VIDA?

Prevalência de olho seco

Determinar a prevalência/incidência do olho seco é complexo, uma vez que não existe uma definição homogênea, constante e consistente de olho seco nos diferentes estudos populacionais examinados. Os estudos que relatam prevalência e incidência em diferentes regiões do mundo variam entre si no número de variáveis questionadas e/ou analisadas (sinais, sintomas ou sinais e sintomas combinados). Para este trabalho revisamos uma série de estudos e meta-análises para determinar a prevalência de olho seco em todo o mundo, incluindo a América Latina. Estes descrevem a prevalência do olho seco e tentam identificar variáveis como idade, sexo, uso de computador e distribuição geográfica.

Prevalência de olhos secos segundo sexo, idade e características geográficas

Uma meta-análise que avaliou a prevalência de olho seco por sexo, idade e características geográficas na China mostrou em 2010 uma prevalência de 13,55% quando pacientes com sinais e sintomas foram avaliados em conjunto e 31,4% quando foram considerados sintomas de olho seco¹. Na China, dada a enormidade da sua população, esta corresponde a 170 e 394 milhões de pessoas, respectivamente. Sexo feminino, idade avançada e latitudes geográficas mais elevadas foram considerados fatores de risco para maior prevalência de olhos secos².

No Canadá, foram enviados questionários eletrônicos a 124.469 pessoas em busca de sintomas de olho seco em todas as idades³. Destes, foi obtida a resposta de 5.163 pessoas das quais 1.135 apresentavam olhos secos. O que os pesquisado-

res descobriram é que a prevalência aumentava com a idade. 18,4% entre 25 e 34 anos e 24,7% entre 55 e 64 anos apresentavam olho seco, diferença clinicamente significativa ($p < 0,05$). Também encontraram maior prevalência em mulheres com 24,7%, o que também é clinicamente significativo ($p < 0,001$).

Um estudo realizado eletronicamente sobre a prevalência de olho seco em 75.000 pessoas com mais de 18 anos de idade nos Estados Unidos em 2013 descobriu que 5.051 indivíduos tinham olho seco⁴. Com estes resultados obteve-se que a prevalência geral de olho seco diagnosticada na população dos EUA foi de 6,8%, o que corresponde a aproximadamente 16,4 milhões de pessoas naquele país. A prevalência foi maior no grupo de pessoas com idade igual ou superior a 50 anos, com 72%, o que coincidiu com o achado da população chinesa e canadense. Além disso, o sexo feminino teve maior tendência com 62%. As diferenças encontradas nas variáveis sexo e idade foram clinicamente significativas ($p < 0,01$).

Em relação à idade, há um estudo realizado em idosos (Ural Eye Study) onde avaliaram 1.493 indivíduos com 85 anos ou mais e constataram que 34,3% dos pacientes apresentavam Schirmer menor que 5 mm e 31,4% apresentavam disfunção da glândula meibomiana. Além disso, em mulheres foi observada maioria de casos com um *odd ratio* de 2,36¹.

Uma meta-análise publicada em 2021 forneceu estimativas da prevalência da doença do olho seco globalmente e em subgrupos definidos por: critérios diagnósticos, sexo, localização geográfica e idade utilizando uma abordagem bayesiana⁵. A prevalência global da doença do olho seco foi estimada em 11,59% (DP = 0,04). A

estimativa de olho seco sintomático foi de 9,12% (DP = 0,04), sendo as mulheres 9,5% (DP = 0,05) e os homens 6,8% (DP = 0,06). A prevalência foi mais baixa na América do norte, 4,6% (DP = 0,03), e maior na África, 47,9% (DP = 1,8). Em relação aos sinais de olho seco, a prevalência foi de 35,2% (DP = 0,3), sendo 34,7% nas mulheres (DP = 0,7) e 37,6% nos homens (DP = 0,7). A América do Norte apresentou novamente a prevalência regional mais baixa, com 3,5% (DP = 0,4), e a Ásia Oriental, a mais elevada, com 42,8% (DP = 0,4). Utilizando os critérios diagnósticos TFOS DEWS II, a prevalência global foi de 29,5% (DP = 0,8), sendo 28,1% de mulheres (DP = 1,2) e 24,9% de homens (DP = 1,4).

Uma revisão sistemática e meta-análise publicada recentemente (2024) que inclui 14 estudos latino-americanos (11.594 participantes) com olho seco do México, Brasil e Chile, mostrou uma prevalência de 41% (CI-95 39-44%) no México e 13% (IC-95 12-14%) de acordo com um estudo cada um dos países recém mencionados⁶. A prevalência de olho seco foi de 70% (IC-95 56-80%) entre trabalhadores do interior, 71% (CI-95 65-77%) entre estudantes e 83% (CI-95 77-88%) em clínicas oftalmológicas gerais.

Dois estudos relataram que a prevalência de DGM é de 68% entre pacientes em clínicas terciárias de oftalmologia e 23% entre residentes de cirurgia. Em ambos os estudos, observou-se que a prevalência de olho seco avaliada pelo OSDI foi superior à prevalência de DGM.

Prevalência de olho seco em usuários de computadores, laptops ou dispositivos eletrônicos com telas

Nos últimos anos, o olho seco associado ao uso prolongado de telas ganhou importância e o interesse por este fator tem aumentado e se constitui um risco ou é um fator associado. Foi encontrada uma meta-análise que tenta responder a esta pergunta e chama a atenção que, dos 9.049 estudos encontrados, apenas 16 foram incluídos para avaliação, nos quais há 11.365 usuários de computador⁷. Para medir a prevalência de olho seco foram utilizados 2 critérios e obteve-se 54%,

mas quando foram utilizados 3 critérios de olho seco essa prevalência tendia a baixar para 11,6%. Descobriu-se também que a prevalência aumentou nas mulheres e com a idade. Os autores concluíram que dada a heterogeneidade na definição do diagnóstico de olho seco, alguns estudos carecem de confiabilidade.

Portanto, a prevalência do olho seco (ou seja, o número de casos numa determinada população) varia entre 6,8% e 54% de acordo com os diferentes estudos e meta-análises revisitos. No entanto, há algumas considerações importantes a mencionar: se os estudos se centram apenas nos sintomas, a prevalência tende a ser maior, mas se os estudos incluem sinais, a prevalência tende a ser menor. Consistentemente em todos os estudos, a prevalência de olho seco é maior em mulheres e aumenta com a idade.

Conceitos finais

Considerando a relevância do tema e que ainda há muito a investigar, especialmente na América Latina, é de grande importância desenhar estudos epidemiológicos populacionais com questionários homogêneos e definições precisas para determinar uma prevalência mais ajustada à realidade. Os dados globais continuam a validar que é mais comum nas mulheres e está associado ao envelhecimento; no entanto, aspectos relacionados com o estilo de vida como a utilização de telas digitais aumenta a prevalência nos jovens, aspectos muito relevantes a considerar devido à sua potencial implicação na alteração da qualidade de vida e nos custos para as áreas da saúde.

Sinopse

Informações atuais

- A doença do olho seco é mais comum nas mulheres e aumenta com o envelhecimento.
- Observa-se um aumento do seu aparecimento nos jovens, em parte devido à utilização de dispositivos digitais (telas).

Necessidades futuras

- Realizar estudos epidemiológicos em cada região da América Latina para comparar dados e melhorar a compreensão desta doença.
- Unificar as tarefas de registo e monitorização entre países, bem como as tarefas de educação e prevenção para a população em geral.

Referências

1. Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Rakhimova EM *et al.* The prevalence of dry eye in a very old population. *Acta Ophthalmol* 2022; 100: 262-268.
2. Song P, Xia W, Wang M *et al.* Variations of dry eye disease prevalence by age, sex and geographic characteristics in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2018; 8: 020503.

3. Caffery B, Srinivasan S, Reaume CJ *et al.* Prevalence of dry eye disease in Ontario, Canada: a population-based survey. *Ocul Surf* 2019; 17: 526-531.
4. Farrand KF, Fridman M, Stillman IÖ, Schaumberg DA. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the United States among adults aged 18 years and older. *Am J Ophthalmol* 2017; 182: 90-98.
5. Papas EB. The global prevalence of dry eye disease: a Bayesian view. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2021; 41: 1254-1266.
6. Chen H, McCann P, Lien T *et al.* Prevalence of dry eye and Meibomian gland dysfunction in Central and South America: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2024; 24: 50.
7. Courtin R, Pereira B, Naughton G *et al.* Prevalence of dry eye disease in visual display terminal workers: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016; 6: e009675.

QUAIS SÃO AS CAUSAS ETIOLÓGICAS DO OLHO SECO?

Conceitos gerais de fisiopatologia

Os mecanismos centrais da fisiopatologia do olho seco são a instabilidade e a hiperosmolaridade do filme lacrimal¹. Dois tipos predominantes de olho seco são definidos do ponto de vista etiológico: *olho seco hipossecrator* e *olho seco evaporativo*². No caso do hipossecrator, o principal mecanismo é a redução da produção lacrimal, enquanto na evaporativa a fisiopatologia é explicada por uma deficiência lipídica que acarreta aumento da evaporação lacrimal, e geralmente está associada à disfunção da glândula meibomiana³.

A hiperosmolaridade é um fator central em ambos os tipos de olho seco⁴. Pode ser produto da diminuição da secreção lacrimal ou secundária ao aumento da evaporação, o que facilita uma cascata inflamatória que contribui para a apoptose das células epiteliais da conjuntiva e da córnea, bem como das células caliciformes⁵. A produção lacrimal é regulada para manter a osmolaridade constante⁶. A inervação trigeminal da superfície ocular (epitélio corneano, conjuntiva e margens palpebrais) constitui o ramo nervoso aferente. É composto por receptores que reagem a uma ampla gama de estímulos que incluem dor, temperatura, alterações químicas e mecânicas⁷. Por outro lado, a inervação parassimpática secretomotora das glândulas lacrimais principais e acessórias, das células caliciformes e das glândulas meibomianas constitui o eixo eferente do sistema⁷⁻⁸. As evidências sugerem que os termorreceptores da modalidade frio são capazes de reagir à hiperosmolaridade corneana e ao resfriamento produzido pelo aumento da evaporação lacrimal, o que estimula a secreção, a frequência do piscar e a percepção ocular que em alguns indivíduos

pode até atingir sensação de desconforto^{1,9}. Além disso, a secreção lacrimal é influenciada pelos estímulos ambientais e pelo ritmo circadiano¹⁰. Na verdade, atinge seu valor mínimo após um período prolongado de fechamento dos olhos, como, por exemplo, durante o sono¹¹.

Foi postulado que o olho seco representa uma doença inflamatória local causada por desequilíbrios nas vias imunorreguladoras da superfície ocular. Portanto, ocorre um círculo vicioso onde a ativação precoce da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e do intensificador da cadeia leve do fator nuclear kappa de células B ativadas (NF kB) inicia uma cascata de eventos inflamatórios que favorecem a transcrição de genes que codificam metaloproteinasas de matriz (MMP), especialmente MMP-9 e outros fatores pró-apoptóticos¹²⁻¹⁴. A figura 1 apresenta o desenvolvimento fisiopatológico do olho seco proposto por LUBOS.

A inflamação da superfície ocular pode causar olho seco por vários mecanismos. Postula-se a ocorrência de alteração na composição do filme lacrimal por lesão direta da superfície córneo-conjuntival e de estruturas acessórias, como glândulas meibomianas e células caliciformes. Dessa forma, o fenômeno inflamatório pode perturbar a produção e secreção normais de lipídios e mucinas essenciais para manter a estabilidade do filme lacrimal¹⁴⁻¹⁶. Isto resulta no aumento da evaporação e subsequente perpetuação do ciclo vicioso negativo de hiperosmolaridade-inflamação¹¹⁷⁻¹¹⁸.

Por outro lado, os mediadores inflamatórios podem afetar diretamente a função da glândula lacrimal e das vias neurais que controlam a secreção lacrimal, o que pode resultar na redução do lacrimejamento basal e reflexo^{8,19}.

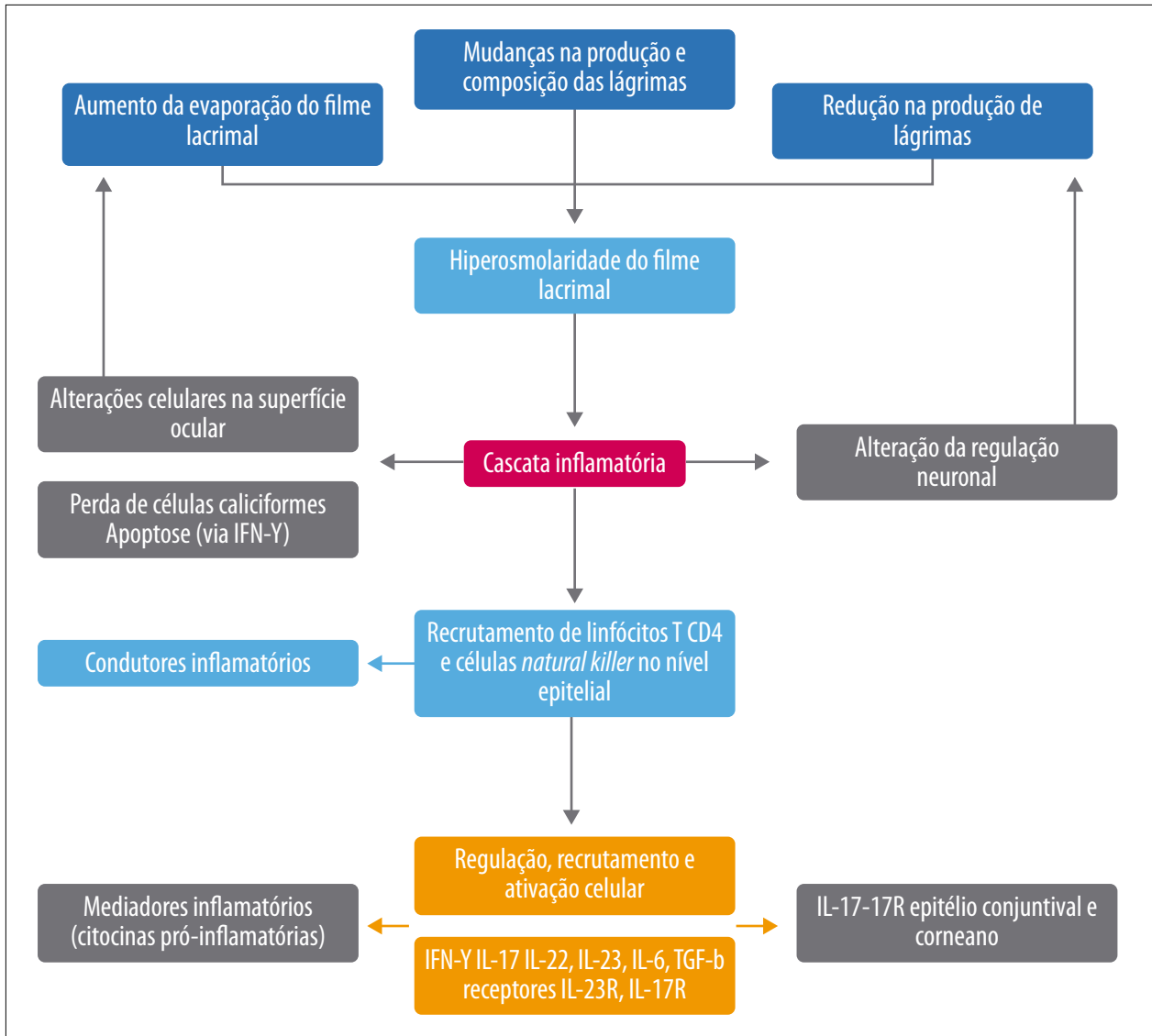


Figura 1. Diagrama LUBOS da fisiopatologia do olho seco.

Olho seco hipossecrator

O mecanismo central do olho seco hipossecrator —também conhecido como deficiência de água— é uma diminuição na produção de lágrimas. Doenças que afetam tanto as vias sensoriais aferentes e eferentes ou as do efetor (glândula lacrimal) podem causar esse tipo de olho seco²⁰. Um exemplo de comprometimento da via aferente pode ser causado por abuso crônico de anestésicos locais, dano direto ao nervo trigêmeo ou cirurgia ceratorrefrativa. Por outro lado, a própria patologia da glândula lacrimal, como a

alteração secundária do seu sistema de drenagem, que ocorre em doenças oculares cicatríciais como o penfigóide ou o tracoma, pode causar hiposecreção lacrimal e alterar a dinâmica do filme lacrimal. Outro fator relevante que pode causar redução da secreção lacrimal são os medicamentos utilizados sistemicamente (anti-histamínicos, betabloqueadores, diuréticos e alguns psicotrópicos, entre outros), bem como a idade.

Uma causa comum de olho seco hipossecrator é a infiltração inflamatória das glândulas lacrimais em relação a uma doença autoimune como

a síndrome de Sjögren. Diante do exposto, consensos relevantes como o TFOS DEWS II classificaram as causas do olho seco hipossecrator em: associadas à síndrome de Sjögren e em entidades não associadas¹.

Em relação ao primeiro grupo, destacam-se a doença de Sjögren primária e outras doenças reumatológicas autoimunes associadas. Nas causas não associadas à doença de Sjögren podem ser encontradas doenças congênitas como alacrimia, hipossecção relacionada à idade, deficiência intrínseca da glândula lacrimal, patologia inflamatória/infiltrativa (sarcoidose, linfoma e infecciosa), conjuntivite cicatricial, estados hipossecradores, doença enxerto versus hospedeiro e doenças sistêmicas, como diabetes mellitus.

Olho seco evaporativo

A disfunção da glândula meibomiana tem sido descrita como o principal fator fisiopatológico do olho seco evaporativo e é caracterizada por uma forma hipossecradora ou obstrutiva (mais comum) devido à inflamação e alterações estruturais da porção distal dos ductos excretores glandulares e uma forma hipersecradora primária ou associada a distúrbios na produção de meibum, como na blefarite seborreica. Isto resulta numa camada lipídica inadequada e, conseqüentemente, numa maior evaporação das lágrimas. As causas do olho seco evaporativo podem ser classificadas em relação ao envolvimento direto das pálpebras com envolvimento primário (seborreia meibomiana) e obstrutivo (cicatrizante/não cicatricial) ou secundário das glândulas meibomianas²¹. As secundárias estão relacionadas a condições palpebrais locais (blefarite anterior, inflamação da superfície ocular e lentes de contato), doenças dérmicas (rosácea, dermatite seborreica, psoríase), exposição química (retinóides, antiandrogênicos), síndromes genéticas (agenesia das glândulas meibomianas e síndrome de Turner)²²⁻²⁶. Por outro lado, pode ser secundária a uma alteração na frequência, congruência e dinâmica do piscar, como na doença de Parkinson ou alterações da superfície ocular secundárias a conjuntivite alérgica, deficiência de vitamina A e olho seco pós-cirúrgico. Além disso, doenças anatômicas

ou funcionais da margem palpebral, como lagofalmo, entrópico, ectrópio e frouxidão palpebral, podem ser agentes causais do olho seco evaporativo. Neste tipo de doenças, a alteração primária inicialmente não está ao nível direto da glândula meibomiana, mas sim na motilidade palpebral e na falha na compressão dos ductos excretores para a expulsão do meibum, o que conduz ao aumento da evaporação lacrimal¹.

Olho seco hipossecrator e evaporativo (misto) na prática clínica

Do ponto de vista fisiopatológico, faz sentido dividir entre olho seco hipossecrator e evaporativo. Entretanto, é mais provável que ambas as formas de olho seco coexistam no mesmo paciente, levando em consideração que múltiplos fatores —como o envelhecimento— estão relacionados às causas de ambos os subtipos²⁷⁻²⁸. Além disso, é comum que as formas de olho seco hipossecrator apresentem inflamação crônica persistente que leva à obstrução dos ductos excretores glandulares e, portanto, maior evaporação lacrimal ao longo do tempo²⁹. Portanto, do ponto de vista do aparecimento da doença, a classificação nos dois subtipos poderia ser útil; porém, com a progressão, em geral todos os olhos secos apresentaram um componente evaporativo²⁰.

O olho seco é uma patologia complexa onde as características do indivíduo, a sua história médica e ocular e a sua carga genética desempenham um papel central na fisiopatologia da doença. No entanto, existem outras dimensões de grande relevância que são essenciais para a compreensão do olho seco. Entre os anteriores encontramos aqueles relacionados com estilo de vida e fatores sociais, condições de trabalho e de vida, condições socioculturais, ambientais e ligação com o mundo digital. Existem vários fatores de estilo de vida que têm sido relacionados ao olho seco³⁰. Por exemplo, existe uma correlação entre patologias psiquiátricas como depressão e transtorno de estresse pós-traumático e olho seco³¹⁻³³. Por outro lado, é fundamental compreender que dadas as características composicionais da lágrima e do seu microvolume, as condições ambientais inter-

Tabela 1. Agentes ativos tópicos considerados causadores ou agravantes do olho seco.

Hipotensores	(exemplos)
Betabloqueadores	timolol, betaxolol
Análogos de prostaglandinas	bimatoprost, latanoprost, travoprost
Agonistas adrenérgicos	apraclonidina, brimonidina
Inibidores da anidrase carbônica	brinzolamida, dorzolamida
Agentes colinérgicos	Pilocarpina
Antialérgicos	Olopatadina
Antivirais	Aciclovir, trifluridina
Descongestionantes	Nafazolina, tetrahidrozolina, oximetazolina
Midriáticos	Ciclopentolato, tropicamida
Mióticos	Dapiprazol
Anestésicos	Proximetacaína, tetracaína, proparacaína
Antiinflamatórios não esteróides	Nepafenaco, ceterolaco, diclofenaco, bromfenac

Adaptado de Gomes *et al.*³⁵.

nas e externas e a atividade do indivíduo são relevantes na fisiopatologia do olho seco. Portanto, as condições ambientais, incluindo temperatura, umidade e velocidade do vento, e o comportamento e hábitos pessoais do indivíduo (frequência de piscar, abertura dos olhos, posição do olhar e uso de medicamentos) desempenham um papel fundamental na patogênese do olho seco³⁴.

Olho seco iatrogênico

A doença do olho seco pode ser causada por uma variedade de intervenções iatrogênicas, incluindo uso de medicamentos, lentes de contato e procedimentos cirúrgicos³⁵. Existem vários grupos de medicamentos, tanto locais quanto sistêmicos, que podem estar relacionados ao olho seco (tabelas 1 e 2). Além disso, substâncias conservantes como o cloreto de benzalcônio (BAK) têm sido reconhecidas como importantes agentes causadores da doença do olho seco devido ao seu efeito tóxico e pró-inflamatório³⁶⁻³⁷. Quanto ao uso de lentes de contato, têm sido relacionadas à camada lipídica mais fina e irregular, à instabi-

lidade do filme lacrimal, ao menor nível basal de renovação lacrimal e à diminuição do menisco lacrimal³⁸⁻³⁹. A cirurgia fotorrefrativa é tradicionalmente descrita como uma causa comum de olho seco iatrogênico. Postula-se que nestes casos o olho seco se origina como consequência de uma lesão nos nervos da córnea⁴⁰. A hipossensibilidade corneana após um procedimento refrativo a laser pode ser secundária a danos diretos aos nervos corneanos ou uma remodelação neuronal anormal, o que causa uma alteração na aferência com perda secundária de sensibilidade corneana e hipossecreção lacrimal⁴¹. Por outro lado, ocorre aumento das piscadas parciais com alteração na distribuição do filme lacrimal e na expressão das glândulas meibomianas com consequente aumento da evaporação lacrimal⁴².

Outros procedimentos oftalmológicos têm sido associados ao olho seco iatrogênico. Alguns deles são: ceratoplastias, cirurgia de catarata, cirurgia de glaucoma, cirurgia de retina, cirurgia de estrabismo e procedimentos oculoplásticos e reconstitutivos⁴³. Os procedimentos cirúrgicos podem gerar disfunção do filme lacrimal como consequência da redução da sensibilidade corneana,

Tabela 2. Agentes ativos sistêmicos considerados causadores ou agravantes do olho seco.

Analgésicos	
Antirreumáticos	aspirina, ibuprofeno
Canabinóides	dronabinol, tetrahidrocannabinol
Opióides	fentanilo, metadona, morfina
Anestésicos	éter, óxido nitroso
Anticolinérgicos	
Antihistamínicos	cetirizina, clorfenamina, desloratadina, cetotifeno
Antiarrítmicos	Atropina
Antidepressivos	amitriptilina, bupropion, duloxetina, fluoxetina, paroxetina, sertralina
Antiparkinsoniano	Levodopa
Antipsicótico	clozapina, haloperidol, carbonato de lítio, olanzapina, quetiapina, risperidona
Antiespasmódico	homatropina, oxibutinina
Descongestionantes	oximetazolina, fenilefrina
Antihipertensivos	
Bloqueio adrenérgico	atenolol, carvedilol, clonidina, propranolol
Diuréticos	hidroclorotiazida, politiazida
Antimaláricos	Hidroxicloroquina
Antineoplásicos	ciclofosfamida, interferon, metotrexato, mitomicina c
Ansiolíticos	alprazolam, lorazepam, zopiclona
Quelante de cálcio	alendronato, pamidronato
Vitaminas	isotretinoína, niacina
Terapia hormonal	finasterida, tansulosina, estrogênio, progesterona
Neurotoxina	toxina botulínica a e b, fenobarbital

Adaptado de Gomes *et al.*³⁵.

da perda de células caliciformes, do aumento de mediadores inflamatórios e dos efeitos dos colírios usados no pré e pós-operatório que contêm conservantes e substâncias anestésicas⁴¹. Além disso, os procedimentos de reconstrução podem gerar alterações morfológicas nas pálpebras e nas glândulas meibomianas e alteração na dinâmica do piscar.

Da mesma forma, na prática clínica existem causas de olho seco secundárias a medica-

tos, história cirúrgica ou condições ambientais. Elucidar a etiologia da doença do olho seco num paciente pode ser algo simples e rápido quando a causa é evidente, mas também pode ser uma tarefa árdua e de avaliação constante, como acontece no diagnóstico de uveítes, requerendo de interconsultas com médicos de outras especialidades que, por sua vez, também poderão colaborar em terapias específicas, sejam elas principais ou complementares.

Conceitos finais

Compreender por que ocorre a doença do olho seco nos permitirá melhorar o seu manejo terapêutico e a sua prevenção. As condições que determinam olhos secos evaporativos, hipossecretores ou mistos podem ser muito diferentes e envolver apenas problemas oculares locais ou ser uma manifestação oftalmológica de uma doença geral. Da mesma forma, na prática clínica existem causas de olho seco secundárias a medicamentos, história cirúrgica ou condições ambientais. Elucidar a etiologia da doença do olho seco num paciente pode ser algo simples e rápido quando a causa é evidente, mas também pode ser uma tarefa árdua e de avaliação constante, como acontece no diagnóstico de uveítes, necessitando de interconsultas com médicos de outras especialidades. que por sua vez também poderão colaborar em terapias específicas, sejam elas principais ou complementares.

Sinopse

Informações atuais

- A LUBOS desenvolveu um diagrama atualizado, simples e prático sobre a fisiopatologia do olho seco.
- Na prática clínica, devem ser abordadas as causas oculares e gerais que alteram a qualidade e a quantidade do filme lacrimal.
- É importante lembrar o impacto potencial que alguns medicamentos frequentemente utilizados têm na secreção lacrimal.

Necessidades futuras

- Investigar a fisiopatologia do olho seco e novas associações com distúrbios gerais de saúde.
- Enfatizar e educar a comunidade médica sobre a importância da história e dos métodos de avaliação do paciente com olho seco.

Referências

1. Hakim FE, Farooq AV. Dry eye disease: an update in 2022. *JAMA* 2022; 327: 478-479.
2. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 75-92.
3. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland diagnostic expressibility: correlation with dry eye symptoms and gland location. *Cornea* 2008; 27: 1142-1147.
4. Liu H, Begley C, Chen M *et al.* A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 3671-3679.
5. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM *et al.* Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013; 11: 246-258.
6. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C *et al.* Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 792.e1-798.e1.
7. Bron AJ. The Doyne Lecture. Reflections on the tears. *Eye (Lond)* 1997; 11: 583-602.
8. Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM *et al.* TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 2017; 15: 404-437.
9. Schargus M, Geerling G. Das "feuchte" trockene Auge [The "wet" dry eye]. *Ophthalmologie* 2009; 106: 235-238, 240-241.
10. Jordan A, Baum J. Basic tear flow: does it exist? *Ophthalmology* 1980; 87: 920-930.
11. Sack RA, Beaton A, Sathe S *et al.* Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 649-668.
12. Luo L, Li DQ, Doshi A *et al.* Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 4293-4301.
13. Li DQ, Chen Z, Song XJ *et al.* Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 4302-4311.
14. Li DQ, Lokeshwar BL, Solomon A *et al.* Regulation of MMP-9 production by human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2001; 73: 449-459.

15. Argüeso P, Balaram M, Spurr-Michaud S *et al.* Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1004-1011.
16. Yeh S, Song XJ, Farley W *et al.* Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 124-129.
17. Periman LM, Perez VL, Saban DR *et al.* The immunological basis of dry eye disease and current topical treatment options. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020; 36: 137-146.
18. Baudouin C, Messmer EM, Aragona P *et al.* Revisiting the vicious circle of dry eye disease: a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 300-306.
19. Villani E, Magnani F, Viola F *et al.* In vivo confocal evaluation of the ocular surface morpho-functional unit in dry eye. *Optom Vis Sci* 2013; 90: 576-586.
20. Bron AJ, Yokoi N, Gafney E, Tiffany JM. Predicted phenotypes of dry eye: proposed consequences of its natural history. *Ocul Surf* 2009; 7: 78-92.
21. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1930-1937.
22. Lee SY, Lee K, Park CK *et al.* Meibomian gland dropout rate as a method to assess meibomian gland morphologic changes during use of preservative-containing or preservative-free topical prostaglandin analogues. *PLoS One* 2019; 14: e0218886.
23. Suhailim JL, Parfitt GJ, Xie Y *et al.* Effect of desiccating stress on mouse meibomian gland function. *Ocul Surf* 2014; 12: 59-68.
24. Moy A, McNamara NA, Lin MC. Effects of isotretinoin on Meibomian glands. *Optom Vis Sci* 2015; 92: 925-930.
25. Fasanella V, Agnifili L, Mastropasqua R *et al.* In vivo laser scanning confocal microscopy of human Meibomian glands in aging and ocular surface diseases. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7432131.
26. Golebiowski B, Badarudin N, Eden J *et al.* Does endogenous serum oestrogen play a role in meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye? *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 218-222.
27. Khanal S, Tomlinson A, Diaper CJM. Tear physiology of aqueous deficiency and evaporative dry eye. *Optom Vis Sci* 2009; 86: 1235-1240.
28. Alghamdi YA, Mercado C, McClellan AL *et al.* Epidemiology of Meibomian gland dysfunction in an elderly population. *Cornea* 2016; 35: 731-735.
29. Shimazaki J, Goto E, Ono M *et al.* Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology* 1998; 105: 1485-1488.
30. Galor A, Britten-Jones AC, Feng Y *et al.* TFOS lifestyle: impact of lifestyle challenges on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023; 28: 262-303.
31. Labbé A, Wang YX, Jie Y *et al.* Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1399-1403.
32. Galor A, Feuer W, Lee DJ *et al.* Depression, post-traumatic stress disorder, and dry eye syndrome: a study utilizing the national United States Veterans Affairs administrative database. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 340.e2-346.e2.
33. Qian L, Wei W. Identified risk factors for dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17: e0271267.
34. Alves M, Asbell P, Dogru M *et al.* TFOS lifestyle report: impact of environmental conditions on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023; 29: 1-52.
35. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C *et al.* TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf* 2017; 15: 511-538.
36. Rosin LM, Bell NP. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 2131-2135.
37. Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 1409-1425.

38. Capote-Puente R, Bautista-Llamas MJ, Sánchez-González JM. Tear film dynamics between low and high contact lens dry eye disease questionnaire (CLDEQ-8) score with a lehfilcon A silicone hydrogel water gradient contact lens: a non-invasive methodology approach. *Diagnos-tics (Basel)* 2023; 13: 939.
39. Kojima T. Contact lens-associated dry eye disease: recent advances worldwide and in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: DES102-DES108.
40. Ambrósio R Jr, Tervo T, Wilson SE. LA-SIK-associated dry eye and neurotrophic epi-theliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg* 2008; 24: 396-407.
41. Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf* 2014; 12: 32-45.
42. Toda I. Dry eye after LASIK. *Invest Oph-thalmol Vis Sci* 2018; 59: DES109-DES115.
43. Naderi K, Gormley J, O'Brart D. Cataract surgery and dry eye disease: a review. *Eur J Oph-thalmol* 2020; 30: 840-855.
44. Mencucci R, Vignapiano R, Rubino P *et al.* Iatrogenic dry eye disease: dealing with the co-nundrum of post-cataract discomfort: a PICAS-SO board narrative review. *Ophthalmol Ther* 2021; 10: 211-223.

QUAIS SÃO OS NÍVEIS DE GRAVIDADE DO OLHO SECO DE ACORDO COM SUA ETIOLOGIA?

Considerações gerais sobre gravidade e etiologia do olho seco

A doença do olho seco é uma patologia com elevada prevalência global como mencionamos anteriormente; contudo, apesar dos esforços colaborativos para unificar critérios de classificação e diagnóstico, ainda existem deficiências em todo o mundo que podem ser evidenciadas nos diferentes critérios diagnósticos utilizados em vários estudos¹. Ao realizar uma classificação, é importante que a etiologia esteja diretamente relacionada ao manejo terapêutico. A classificação TFOS DEWS II, que mencionamos anteriormente —a mais conhecida e mais utilizada— é baseada na etiologia, dividindo o olho seco em: evaporativo, deficiente em água e misto, o que é muito claro na teoria, mas na prática o oftalmologista geral encontra dificuldades em realizar o estadiamento e tomar decisões gerenciais corretas.

Outros grupos internacionais têm feito esforços para padronizar a classificação da gravidade da doença do olho seco, incluindo o painel mexicano de olho seco², o grupo italiano³ e a sociedade asiática de olho seco⁴. Em cada um deles, procurou-se definir com rigor as modalidades de categorização e verifica-se que tendem a classificar o olho seco numa faixa de 2 a 4 estágios de gravidade. De modo geral, esta classificação está relacionada aos achados clínicos observados em pacientes com olho seco, considerando a frequência de apresentação, o impacto na qualidade de vida e na função visual, aspectos que estão intrinsecamente ligados a esta patologia.

Desde 2005, Murube *et al.* apresentaram uma classificação que abrange fatores etiopatogênicos, glândulas ou tecidos afetados e nível de gravidade⁵. No entanto, uma classificação tão ampla

apresenta certas dificuldades na sua aplicação e é impraticável para os oftalmologistas na sua prática regular.

Na abordagem proposta por Barabino *et al.* sugere-se incorporar elementos inflamatórios juntamente com sinais e sintomas na classificação do olho seco³. Embora estes elementos sejam importantes, estes tipos de testes, como a medição de interleucinas e osmolaridade, devem ser reservados para contextos de investigação, dado que a sua utilização requer tecnologias que não são universalmente acessíveis, tem um custo elevado e carece de praticidade na gestão clínica de rotina do olho seco. A importância de realizar a classificação independentemente do agente causal é valiosamente destacada, permitindo assim orientar para uma opção terapêutica ideal.

Por outro lado, o grupo liderado por Tsubota da Asian Dry Eye Society apresentou uma classificação baseada no filme lacrimal e na sua estabilidade independentemente dos mecanismos subjacentes que possam perturbar a homeostase ocular⁴. Esta abordagem procura simplificar a tomada de decisões terapêuticas através de uma categorização mais automatizada. Além do padrão de ruptura lacrimal, avalia sinais clínicos incluindo a alteração visual apresentada pelo paciente, patologias relacionadas e possíveis correlações clínicas.

Rodríguez-García e o painel de especialistas mexicanos propõem uma abordagem baseada em critérios qualitativos, quantitativos e não invasivos para a avaliação de pacientes². Dentro desse contexto, são considerados nove critérios específicos: frequência e duração dos sintomas, questionários voltados para olho seco, tempo de ruptura do filme lacrimal, coloração da superfície ocular, teste de Schirmer, hiperemia conjun-

Critério	Escala de gravidade*			
	LUBOS - I Leve	LUBOS-II Moderado	LUBOS-III Grave	LUBOS-IV Plus
Questionário OSDI	13-22 pontos	23-32 pontos	33-100 pontos	LUBOS-III mais qualquer um destes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Danos irreversíveis à superfície ocular. • Teste de Schirmer: I = 0 mm/5 minutos em pelo menos um olho. • Lagoftalmo com erosão epitelial ou defeito epitelial. • Formação de simbléfaro que afeta mais metade da superfície da córnea. • Anestesia da córnea. • Queratinização da superfície da córnea >50%.
Tempo de ruptura lacrimal †	8-10 seg	5-7 seg	< 5 seg	
Coloração da superfície ocular (SICCA OSS)‡	3-4	5-8	9-12	
Funcionalidade das glândulas de Meibômio §	++	+++	++++	

* Ponderação de gravidade: ≥ 2 critérios da escala de gravidade mais alto do pior olho
 OSDI: Índice de doenças da superfície ocular. SICCA: Sjögren International Collaborative Clinical Alliance⁶.
 † Baixa coloração com fluoresceína, pede-se ao paciente que não pisque enquanto o filme lacrimal é observado sob amplo feixe de iluminação azul cobalto. TBUT é registrado como o número de segundos entre a última piscada e o aparecimento da primeira mancha seca no filme lacrimal.
 ‡ 1 a 4 minutos após a instilação de fluoresceína para reduzir a difusão do corante usando luz azul cobalto (filtros de excitação = 465-495 nm).
 § Expressão alterada e qualidade da secreção (Nichols KK *et al.*⁷).
 • Considerar condições agravantes e aspectos de estilo de vida: fatores ambientais, ambiente digital, nutrição, desafios sociais e cosméticos.

Figura 1. Níveis de gravidade LUBOS na doença do olho seco.

tival, estado palpebral e restauração da superfície ocular. Esses critérios convergem na proposta de uma classificação que abrange três níveis de gravidade: leve, moderado e grave. Além disso, o grupo recomenda uma estratégia de gestão que se baseie nestas categorias e se alinhe com uma abordagem de tratamento escalonada, adaptada à gravidade da doença².

Classificação do grupo LUBOS: *quatro níveis de gravidade*

O grupo LUBOS propõe uma classificação própria de gravidade da doença, estabelecendo quatro níveis: leve, moderado, grave e plus. Este

último complementa o estágio grave que atende casos mais complexos que implicam manejo terapêutico mais agressivo desde a primeira avaliação (fig. 1).

Os critérios utilizados no desenvolvimento da classificação LUBOS foram cuidadosamente selecionados com base na necessidade de fornecer a qualquer especialista ferramentas práticas e eficazes para estratificar os pacientes que estão sob seus cuidados diários. Em linha com isso, foi atribuída relevância aos sintomas dos pacientes através do questionário OSDI, à medição do tempo de ruptura lacrimal (idealmente deve ser feito de forma não invasiva usando algum dispositivo objetivo, caso contrário também pode ser calculado manualmente e subjetivamente),

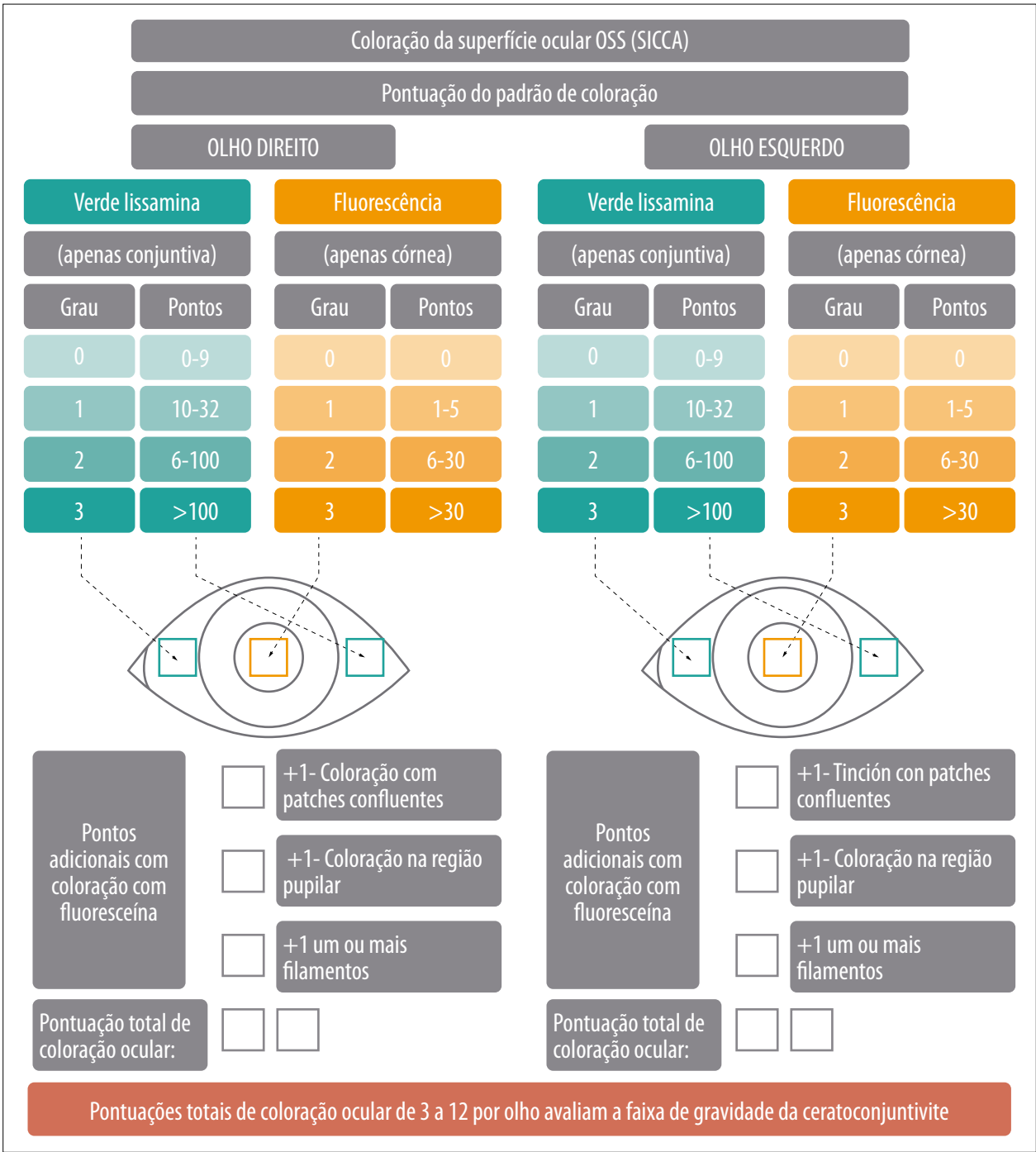


Figura 2. Esquema SICCA para avaliar o nível de envolvimento da superfície ocular através da coloração (este esquema mantém as diretrizes propostas pelo seu autor, Whitcher JP *et al.*⁶).

coloração da superfície ocular utilizando (OSS, por suas siglas em inglês), também conhecida como SICCA em homenagem ao grupo que a originou: a Sjögren International Collaborative

Clinical Alliance⁶, conforme apresentado esquematicamente na figura 2 e é complementado pela figura 3 (onde também é apresentada a ponderação LUBOS). Portanto, é importante seguir as

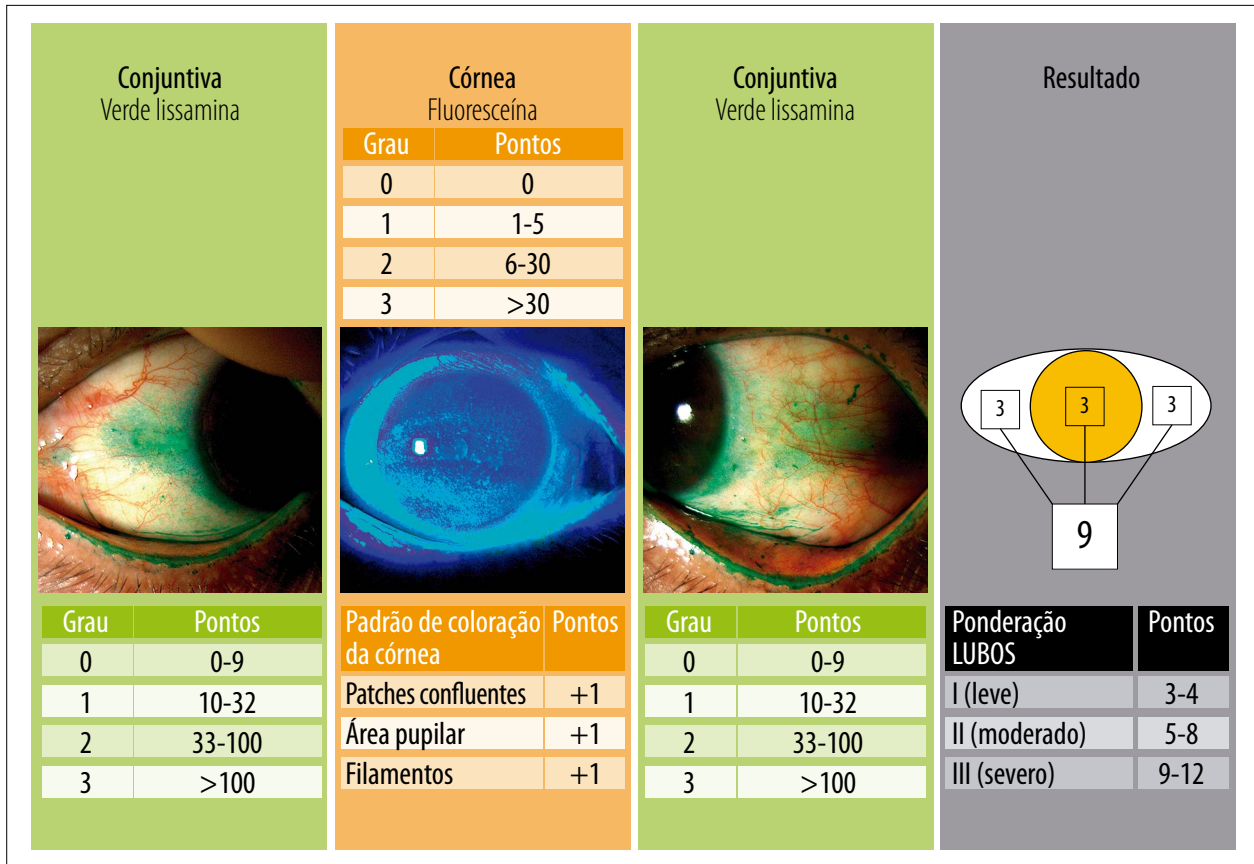


Figura 3. Representação que complementa o sistema de pontuação de coloração da superfície ocular de acordo com o sistema OSS (SICCA), adicionando o sistema de pontuação LUBOS (canto inferior direito).

recomendações para aplicação de pigmentos explicadas a seguir:

Coloração da córnea com fluoresceína

- Utilizar tiras de papel impregnadas com fluoresceína sódica, umedecendo-as com solução salina balanceada (SSB), retirando levemente o excesso de umidade com batidas para diminuir a extinção do corante de fluoresceína.
- Tempo de avaliação: 1-4 minutos após a instilação de fluoresceína para permitir a difusão do corante, utilizando luz azul cobalto (filtro de excitação = 465 -495 nm) disponível na maioria das lâmpadas de fenda.

Coloração conjuntival com verde lissamina

- Utilizar tiras de papel impregnadas com verde lissamina umedecida com SSB, removendo levemente o excesso de umidade com leves

batidinhas para reduzir a coloração excessiva com verde lissamina. Recomenda-se abaixar a pálpebra inferior para instilar o corante, com o paciente olhando para cima, monitorando possíveis derramamentos com um lenço no fórnice inferior e solicitando ao paciente que feche os olhos e os mova.

- Tempo de avaliação: 2-4 minutos após impregnação com verde lissamina para evitar descoloração do corante com luz branca sob difusor.

Coloração simultânea (fluoresceína + verde lissamina)

- A mistura de 2% de fluoresceína e 1% de verde lissamina proporciona uma coloração ideal sem sensações adversas. Para observar a coloração, alterne entre luz branca para verde lissamina e ampliação aumentada e filtro azul cobalto para fluoresceína.

Estádio	Grau de disfunção das glândulas meibomiana		Coloração da córnea	
1	+ (expressibilidade e qualidade de secreção minimamente alteradas)		Nenhuma	
2	++ (expressibilidade e qualidade de secreção ligeiramente alteradas)		Nenhuma limitada	
3	++ (expressibilidade e qualidade de secreção moderadamente alteradas)		Leve a moderada; principalmente periférica	
4	++ (expressibilidade e qualidade de secreção severamente alteradas)		Marcado; compromisso central	
Plus	Transtornos coexistentes ou associados à superfície ocular e/ou as pálpebras.			

Figura 4. Níveis de disfunção (expressão e qualidade do meibum) das glândulas meibomianas (esquema adaptado baseado em Nichols KK *et al.* ⁷).

- A coloração dupla com uma mistura de corantes tem o potencial de demonstrar a coloração da superfície ocular de forma mais rápida e eficiente. A coloração é visível com ambos os corantes, portanto não ocorre efeito de cancelamento.

Por fim, como guia para classificar o número de cruzamentos, anexamos um esquema que adota a classificação utilizada por Nichols e colaboradores⁷ que representa os níveis de envolvimento, tomando aspectos da funcionalidade das glândulas meibomianas (fig. 4).

Conceitos finais

Concluindo, os critérios de classificação LUBOS foram estabelecidos por consenso, concebidos com o objetivo de fornecer aos profissionais de oftalmologia uma ferramenta precisa e pragmática para estratificar e abordar adequadamente a complexidade da doença do olho seco

na sua prática clínica diária com conhecimentos atualizados baseados em evidência científica.

Sinopse

Informações atuais

- Estabelecer níveis de gravidade do olho seco ajuda a tomar decisões terapêuticas.
- LUBOS estabelece quatro níveis: leve, moderado, severo e plus.
- São considerados o teste OSDI, o esquema OSS (SICCA) e o grau de disfunção da glândula meibomiana.

Necessidades futuras

- Divulgar e utilizar a classificação de gravidade LUBOS na América Latina e verificar sua utilidade ao longo do tempo.
- Realizar estudos clínicos que incorporem os níveis de gravidade do olho seco LUBOS.

Referências

1. Honavar SG. Dry eye disease = DED = a disease eluding diagnosis. *Indian J Ophthalmol* 2023; 71: 1059-1061.
2. Rodríguez-García A, Babayán-Sosa A, Ramírez-Miranda A *et al.* A Practical approach to severity classification and treatment of dry eye disease: a proposal from the Mexican dry eye disease expert panel. *Clin Ophthalmol* 2022; 16:1331-1355.
3. Barabino S, Aragona P, di Zazzo A, Società Italiana di Dacriologia e Superficie Oculare. Updated definition and classification of dry eye disease: renewed proposals using the nominal group and Delphi techniques. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31: 42-48.
4. Tsubota K, Yokoi N, Asia Dry Eye Society *et al.* A new perspective on dry eye classification: proposal by the Asia Dry Eye Society. *Eye Contact Lens* 2020; 46 Suppl 1: S2-S13.
5. Murube J, Németh J, Höh H *et al.* The triple classification of dry eye for practical clinical use. *Eur J Ophthalmol* 2005; 15: 660-667.
6. Whitcher JP, Shiboski CH, Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups *et al.* A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 405-415.
7. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1922-1929.

QUAL É A FUNÇÃO DOS COMPONENTES DE UMA LÁGRIMA ARTIFICIAL?

Introdução às lágrimas artificiais

Lubrificantes oculares — também chamados de lágrimas artificiais — são a primeira linha de tratamento para olhos secos. Para isso, os seus diversos componentes devem permitir-lhes desempenhar uma série de funções gerais, tais como:

- Lubrificar e hidratar a superfície ocular.
- Inferir a osmoproteção do epitélio córneo-conjuntival.
- Evitar a evaporação da fase aquosa-mucínica.
- Permanecer na superfície (retenção ou tempo de residência) resistindo às forças reológicas do piscar.
- Reduzir indiretamente a inflamação da superfície ocular.
- Reduzir os sintomas da doença do olho seco.
- Restaurar a homeostase do filme lacrimal.

Atualmente existe um número diversificado e crescente de produtos farmacológicos agrupados sob o nome de lágrimas artificiais. Essa quantidade de produtos às vezes pode gerar confusão na escolha ao invés de ser uma vantagem que permite ao médico melhorar a escolha terapêutica para estabelecer um tratamento personalizado. O oftalmologista deve compreender as diferenças básicas dos lubrificantes oculares disponíveis para poder utilizá-los adequadamente, apoiando a sua utilização com base em evidências objetivas. Por se tratar geralmente de produtos com elevada margem de segurança, as lágrimas artificiais costumam ser prescritas indiscriminadamente por diversos motivos, minimizando a sua utilidade e até incluindo a sua utilização como “pseudo-placebo” (médicos que prescrevem lágrimas para que o paciente perceba que tem sido tratado). Neste capítulo serão discutidos aspectos gerais das formulações de lubrificantes oculares e des-

critos os componentes das lágrimas artificiais e sua função proposta.

Formulações de lubrificantes oculares: aspectos gerais

As doenças que afetam a superfície ocular são tratadas essencialmente de forma tópica, uma vez que as soluções oftálmicas proporcionam maior concentração e eficácia direta quando liberadas no local do problema. Em qualquer formulação tópica, uma vez aberto o frasco e seu conteúdo exposto ao meio ambiente, deve ser descartado após um período adequado; dependendo da formulação e da presença ou ausência de conservantes, geralmente é de um mês. Além disso, o recipiente deve ser mantido limpo, em local fresco e longe da luz direta ou de altas temperaturas para evitar decomposição ou contaminação. Da mesma forma, os produtos oftalmológicos devem ser fabricados em ambiente estéril e livre de pirogênicos e embalados corretamente para garantir a vida útil¹.

O objetivo da dosagem tópica é fornecer ingredientes farmacêuticos ativos suficientes para serem absorvidos pela superfície ocular, mas não muito a ponto de causar derramamento excessivo, razão pela qual o *volume ideal* de uma gota administrada no olho varia de 5 a 20 µL. Contudo, os volumes típicos administrados por frascos conta-gotas comerciais são maiores e variam de 25 a 56 µL². *Os frascos de colírios multidose* devem ser flexíveis o suficiente para permitir a compressão, mas adequadamente rígidos para evitar o alagamento da superfície ocular e o desperdício do produto. Além disso, a espessura da parede do recipiente deve evitar a perda de água durante o

armazenamento a longo prazo. A manipulação do frasco também é importante e dispensadores de gotas individuais muito pequenos e rígidos podem ser difíceis de usar para idosos ou pessoas com doenças reumáticas³. Normalmente, pressionar as paredes do frasco libera um volume de aproximadamente 30-40 µL, dependendo do ângulo da ponta e da tensão superficial da formulação. Conservantes como o cloreto de benzalcônio alteram o tamanho da gota e as soluções viscosas demoram mais para formar a gota na ponta dosadora³⁻⁴.

Por outro lado, tais frascos plásticos multi-dose apresentam alguns problemas: a adsorção de agentes antimicrobianos, o efeito erosivo do BAK na parede do recipiente de polietileno e a lixiviação de tintas através dos rótulos, e plastificantes da parede para o conteúdo do envase. O polietileno não resiste à autoclavagem, por isso são utilizadas alternativas como óxido de etileno ou radiação⁴⁻⁵.

A **contaminação da ponta do conta-gotas** é um problema sério. O paciente deve liberar a dose próximo ao olho, o que aumenta a possibilidade de contaminação com os cílios, e à medida que a pressão no frasco com o polegar é relaxada, o restante contaminado da gota retorna para a solução interna por sucção (pressão negativa)⁵⁻⁶.

O cumprimento das instruções de manuseio pode reduzir a incidência de contato da ponta com cílios ou pálpebras. A força de pressão necessária para dispensar uma única gota varia significativamente entre os diferentes tipos de frascos, variando entre 0,5 e 5,34 kg/f em 17 frascos de dose única diferentes com o frasco na posição vertical. Portanto, a omissão completa do olho é uma ocorrência comum e a autoadministração de formulações oculares muitas vezes apresenta dificuldades. Pelo menos 50% dos pacientes admitem ter dificuldades em instilar o próprio colírio e em coordenar pontaria e pressão, e mesmo estudos realizados em pacientes com glaucoma indicam que apenas 5/165 pacientes não falharam completamente na instilação no olho, enquanto 49/165 tocaram as pálpebras ao administrar o colírio. Em outro estudo, 12% dos pacientes não conseguiram colocar o colírio no olho e 42% tocaram a superfície ocular ou as pálpebras e cílios⁶.

A dificuldade física da dosagem pode ser exacerbada pelo medo relacionado com a resposta protetora natural do paciente, que é um reflexo instintivo de virar o rosto e piscar quando um objeto se aproxima do olho. É importante ter cuidado para não danificar os olhos com a ponta do frasco. A visão deficiente, a força de preensão diminuída e a incapacidade de manter a tensão muscular podem agravar o problema. Hoje existem vários sistemas de distribuição de gotas. O Xal-Ease (SHL Medical) cabe no frasco conta-gotas e ajuda a remover a tampa e a colocar o medicamento no olho. O Autosqueeze™ Eye Drop Dispenser (Owen Mumford) é um dispensador de colírios, um dispositivo com cliques para ajudar a espremer o frasco. Existem plataformas baseadas em frascos que permitem a administração precisa de um volume de 10 a 50 µL de pós ou líquidos no olho, em praticamente qualquer orientação mão/cabeça. Frascos com zonas flexíveis ou com ação de bomba também têm sido utilizados para facilitar a ação de dispensar uma gota com precisão⁷⁻⁸.

Conceitos e classificação de formulações oftálmicas tópicas

Se tentarmos simplificar, podemos expressar que a lágrima artificial é um produto médico farmacológico desenvolvido para aplicação tópica no olho, geralmente composto por um *princípio ativo* e um *conjunto de substâncias* destinadas a promover o efeito desse princípio ativo, protegendo o sua esterilidade. Portanto, para o tratamento de doenças da superfície ocular, são utilizadas diversas formulações tópicas que devem ser estéreis para evitar possíveis infecções.

As formulações oftálmicas de lágrimas artificiais podem ser classificadas de acordo com sua forma farmacêutica de apresentação em: *soluções*, *suspensões*, *géis* e *pomadas*.

A administração tópica de um lubrificante ocular pode causar visão turva, sensação de frio, irritação e queimação. Tais efeitos indesejáveis ocorrem dependendo do tipo de formulação, do componente ativo, do peso molecular e da saturação da fórmula, do seu pH, bem como dos agentes

tamponantes e conservantes que contém. Além disso, a gota pode ser sentida no nariz e na boca devido à drenagem nasolacrimonial¹.

As **soluções oftálmicas** são as formulações mais utilizadas e contêm o elemento ativo dissolvido em meio líquido; por outro lado, nas **suspensões** o elemento ativo é finamente dividido e suspenso (não dissolvido) num meio líquido. As suspensões são úteis quando um elemento ativo é instável em solução diluída, quando não é diluível ou quando é necessário seu efeito sustentado¹.

Considerações de **tonicidade** ou **solubilidade** geralmente limitam a concentração do ingrediente ativo a cerca de 2% p/v, o que equivale a uma dose de 500-600 µg em uma única gota. Soluções de 0,5% a 1%¹ são as mais utilizadas. Da mesma forma, este aspecto da tonicidade será discutido com mais detalhes posteriormente neste capítulo.

Conceito de saturação

Todos os componentes apropriados devem ser incorporados na gota para produzir uma formulação com dosagem consistente. Esses componentes são: tampão (substância tampão), intensificador de solubilidade, regulador de pH, princípio ativo, EDTA, conservante e polímero. A inclusão de cada uma delas varia conforme se trate de apresentação em dose única ou multidoses¹.

Estado físico do ingrediente ativo

Pode gerar variáveis adicionais, como apresentação em forma de soluções, géis, suspensões e pomadas. Normalmente escolhe-se um sal adequado para assegurar uma boa solubilidade ou utiliza-se um excipiente solubilizante. Existem também outras estratégias químicas, como o uso de pró-fármacos¹.

Agentes melhoradores de viscosidade (lubrificação/hidratação)

Chamados de demulcentes, são os ingredientes mais utilizados e compõem a maior parte da formulação dos lubrificantes oculares. Existem

pelo menos seis categorias desses agentes que podem ser utilizadas em formulações⁹:

1. Derivados de celulose
2. Dextrano
3. Gelatina
4. Polióis líquidos
5. Álcool polivinílico
6. Povidona

Os demulcentes aumentam a espessura do filme lacrimal (mucoviscosidade) e a retenção (mucoadesão) de lubrificantes oculares na superfície ocular. Atuam como agentes de retenção de água (propriedades higroscópicas) que permitem hidratar a superfície ocular, evitando a perda de água¹⁰⁻¹¹. Esses agentes são mucoadesivos e mucomiméticos devido à sua estrutura ramificada semelhante à mucina-1, uma amina formada pelas células caliciformes que desempenha um papel protetor na superfície ocular¹²⁻¹³. Portanto, agentes que aumentam a viscosidade podem ser usados para repor e ajudar a manter a fase de mucina do filme lacrimal causada por patologias que resultam em deficiência de mucina. A fonte e as propriedades destes agentes (por exemplo, o seu peso molecular) variam e podem influenciar a sua interação com a superfície ocular.

A **Hidroxi-propilmetilcelulose (HPMC)** é um polissacarídeo à base de celulose. Devido ao seu peso molecular, é menos viscoso que a carboximetilcelulose, por isso é utilizado em combinação com o dextrano. Devido à sua diferença com o pH da superfície ocular, forma uma retícula quando instilado, permitindo a lubrificação⁹⁻¹².

A **carboximetilcelulose (CMC)** é um derivado da celulose de alto peso molecular. Possui alta carga aniônica com propriedades muco adesivas e muco viscosas, proporcionando excelente umectação e lubrificação⁹⁻¹².

O **dextrano** é um polissacarídeo complexo e ramificado formado por numerosas moléculas de glicose que formam unidades em cadeias de comprimento variável. Funciona como um emoliente de alto peso molecular e com efeito mínimo no aumento da viscosidade, por isso só é utilizado em combinação com outros demulcentes⁹⁻¹².

Os **polióis** são usados principalmente em lubrificantes. Atualmente são: propilenoglicol (PG), polietilenoglicol (PEG) e glicerina. Estes compostos ajudam a reduzir a inflamação e irritação da superfície ocular, formando géis protetores. Alguns desses agentes que aumentam a viscosidade podem sofrer uma transição de solução-gelificação (sol-gel) após contato com a superfície ocular e alteração do pH, como o carbômero ou goma HP-guar. Administrados como um líquido no olho, estes “sistemas de gelificação in situ” formam um gel (quanto maior o pH-alcalinidade, maior a gelificação) quando misturados com lágrimas¹⁴⁻¹⁵.

Os agentes intensificadores de viscosidade poderiam ajudar a aumentar o tempo de retenção dos lubrificantes na superfície ocular e compensar, pelo menos parcialmente, a fase mucinosa nos casos de sua deficiência¹⁶.

A **povidona** é um polímero solúvel em água com peso molecular e viscosidade variáveis. É utilizado para aumentar o tempo de contato de produtos oftálmicos, aumentando a viscosidade (espessura) de soluções medicamentosas e atua como um lubrificante eficaz¹⁷. O uso de lubrificantes oftálmicos à base de povidona a 2% sem conservantes foi associado à melhora dos sintomas: fadiga ocular, ressecamento e dificuldade de foco associados à síndrome da visão do computador. Além disso, manteve a superfície corneana inalterada e melhorou a acuidade visual dinâmica¹⁸.

Agentes tonificantes e conceito de tonicidade

A lágrima é uma secreção glandular isotônica com o sangue a partir da qual é formada como ultrafiltrado. Contém uma mistura de eletrólitos, ácidos orgânicos fracos e proteínas, e é capaz de neutralizar soluções não fluidas através de uma combinação de contribuições de proteínas e do sistema corporal de bicarbonato e dióxido de carbono¹⁹.

A adição de agentes tonificantes permite formular produtos com tonicidades equivalentes à faixa de 0,7 a 1,5% em peso de cloreto de sódio.

No entanto, a maioria das soluções é rapidamente eliminada do olho, com uma vida média de aproximadamente 20 segundos para uma solução aquosa simples, medida por meio de cintilografia lacrimal²⁰.

As fases posteriores de retenção —medidas na região central da córnea— refletem como tanto os polímeros quanto o ácido hialurônico podem ajudar a estabilizar o filme lacrimal. A membrana conjuntival atua como reservatório secundário do medicamento e o mantém por alguns minutos. Ao administrar várias gotas individuais, é importante esperar 5 minutos entre a administração das gotas. Isso também justifica combinações de doses para reduzir o tempo entre aplicações e permitir maior conforto e adesão do paciente²⁰.

Eletrólitos e seu papel nas lágrimas artificiais

Os eletrólitos excretados naturalmente constituem uma parte importante do filme lacrimal, pois mantêm o equilíbrio osmótico da superfície ocular. Por esse motivo, eletrólitos (sódio, potássio, cloreto, magnésio e cálcio) são utilizados em lubrificantes oculares para reproduzir o perfil eletrolítico do filme lacrimal saudável²¹⁻²². Portanto, os eletrólitos desempenham um papel crucial na manutenção da osmolaridade saudável do filme lacrimal, fornecendo íons essenciais para a homeostase das células epiteliais da córnea, neutralizando a hiperosmolaridade do filme lacrimal induzida pela doença do olho seco. Diversas substâncias hipoosmolares têm sido utilizadas na formulação de substitutos lacrimais para neutralizar a hiperosmolaridade produzida pelo olho seco²³.

Por outro lado, alguns eletrólitos, como o borato, podem atuar como amortecedores para estabilizar o pH das formulações ou como agentes conservantes quando combinados com sorbitol, zinco e propilenoglicol²⁴⁻²⁵.

Tamponadores de pH

A maioria dos medicamentos oftálmicos são bases fracas ou ácidos fracos porque, para atraves-

sar o epitélio e o estroma corneano e conjuntival, é necessária uma mistura de caráter ionizável e lipofílico para se espalhar no epitélio²⁶.

O filme lacrimal tem, em princípio, uma boa capacidade de tamponamento de pH, embora seja muito importante mencionar que o pH das lágrimas nos olhos secos aumenta. Da mesma forma, as lágrimas artificiais podem ser formuladas tanto em soluções não tamponadas como também podem ser adicionados agentes tampoadores para aumentar sua estabilidade e promover a distribuição do produto nos tecidos²⁶⁻²⁷.

A recuperação do pH do filme lacrimal após a instilação de uma gota se deve em grande parte à renovação da lágrima e a força tampão influencia diretamente na sensação de conforto ocular do paciente. Por esta razão é desejável que os tampões utilizados nas formulações oftálmicas sejam fracos. Entre os ânions mais comuns estão maleato, citratos, acetatos, boratos e fosfatos^{26, 28}.

O ácido bórico é um ácido de Lewis com pK de 8,9-9,2 que reage reversivelmente com álcoois como o álcool polivinílico e é usado em formulações oftálmicas para aumentar a eficácia antimicrobiana (conservante), por exemplo, em soluções para lentes de contato²⁷. Uma concentração elevada de fosfatos pode causar problemas, pois o limite de solubilidade do fosfato de cálcio é baixo e pode causar calcificação da córnea¹⁹. Entre os agentes tamponantes de maior toxicidade nas formulações oftálmicas, afetando a viabilidade do epitélio corneano e conjuntival, estão o citrato e o fosfato¹⁹.

Osmoproteção

Para prevenir a inflamação e a apoptose celular causada pela hiperosmolaridade no olho seco, osmoprotetores têm sido utilizados em algumas formulações de lubrificantes oculares. Os osmoprotetores são solutos compatíveis com a capacidade osmótica de atrair água que penetra na célula e permite restaurar as funções do epitélio.

São compostos pequenos, hidrofílicos e osmoticamente ativos, com capacidade de modificar a captação celular de água e proteger a superfície ocular contra a inflamação induzida pela hipe-

rosmolaridade. Sua função é proteger as células epiteliais da superfície ocular do estresse hiperosmolar, desnaturação de proteínas, dano celular e apoptose. Os osmoprotetores também reduzem a síntese de metaloproteínases de matriz (MMP) e o estresse oxidativo e podem regular o processo autofágico²⁹⁻³¹.

Os osmoprotetores incluem polióis (eritritol, glicerina, sorbitol); metilaminas (betaína, glicina) e certos aminoácidos (L-carnitina, taurina) e a trealose. Mais recentemente, foi demonstrado *in vitro* que uma combinação de betaína, L-carnitina e taurina protege células epiteliais expostas ao estresse hiperosmótico³⁰⁻³¹.

A **trelose** é um dissacarídeo que exerce suas propriedades reguladoras de água formando uma camada protetora de gel ao redor das organelas durante a desidratação celular (função de anidrobiose). Protege as células contra diversas ameaças, como inflamação e desregulação do processo de autofagia. Portanto, desempenha função citoprotetora das células epiteliais da córnea e da conjuntiva, a fim de prevenir sua apoptose³²⁻³³.

O **eritritol**, um poliálcool de quatro carbonos, é um adoçante biológico com aplicações na indústria farmacêutica. É pequeno o suficiente para penetrar no epitélio da córnea através das aquaporinas, que são canais de água presentes na membrana celular. O eritritol estabiliza proteínas e reduz proteínas ativadas por mitógenos, tendo efeito positivo na funcionalidade das células epiteliais da córnea submetidas ao estresse hiperosmótico^{28, 30}.

A **L-carnitina** (gama-trimetil-beta-hidroxi-butirotetáina) é um aminoácido encontrado em vários alimentos e é sintetizado no fígado. É uma molécula pequena com ampla presença em todas as células.

Sua penetração na célula depende de transportadores localizados na membrana celular. A hiperosmolaridade irrompe o sistema de defesa antioxidante ao reduzir a produção de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase e glutational peroxidase, entre outras. No entanto, a L-carnitina pode restaurar os níveis destas enzimas antioxidantes^{28, 30}.

O **glicerol**, um poliálcool com três grupos hidroxilo, é um importante intermediário no

metabolismo de células procariontes e eucarióticas. Tem efeito osmoprotetor nas células epiteliais da córnea^{28, 30}.

A combinação de ácido hialurônico e carboximetilcelulose demonstrou ter importante efeito osmoprotetor, reduzindo os sintomas de pacientes com olho seco²⁸.

Agentes que promovem a retenção ou tempo de residência de lubrificantes oculares

O tempo de retenção (residência) é um elemento crucial na eficácia de um colírio lubrificante, principalmente na escolha da estratégia de tratamento mais adequada para cada paciente, considerando a gravidade da doença do olho seco e as alterações ambientais às quais os olhos estão sujeitos durante o dia e a noite.

A goma **Hidroxipropil Guar** (HP-Guar ou HPG) é um polissacarídeo de altíssimo peso molecular com comportamento de substância não *newtoniana*; isto é, a sua viscosidade muda de acordo com as forças reológicas do piscar. Essa característica desempenha papel fundamental no aumento do tempo de retenção da camada aquoso-mucínica do filme lacrimal em pacientes com olho seco³⁴. HP-Guar é um composto semissintético que contém numerosos grupos hidroxila e promove a retenção de outros demulcentes (PG e PEG) formando uma rede (malha protetora) nas microvilosidades das células epiteliais apicais da córnea, mimetizando o glucocálix e estabilizando assim a lágrima³⁵.

Em condições de pH alcalino de olhos secos, o HPG interage com o borato ao ser separado do sorbitol (agente tamponante), formando uma rede polimérica de viscosidade variável, de acordo com o pH da lágrima e as forças de fricção do piscar, aumentando suas propriedades bioadesivas e promovendo a retenção de demulcentes. Esse polímero complexo proporciona resistência elástica, eletrostática e osmótica à compressão e forma uma interface flexível, garantindo sua retenção na superfície ocular³⁵.

Agentes lipídicos oleosos

Os agentes oleosos estão principalmente na forma de lipossomas e nano gotas oleosas. Sua função é substituir ou mimetizar a camada lipídica do filme lacrimal^{31, 36}. Os lipossomas são compostos por fosfolipídios que formam uma vesícula esférica que constitui uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas com o mesmo número de compartimentos aquosos e são aplicadas na superfície ocular na forma de aerossol³⁷.

Outro tipo de formulação substituta de lágrimas que contém agentes oleosos são as emulsões de óleo em água. Essas emulsões são formadas por nano gotas oleosas estabilizadas em água por meio de tensoativos ou emulsificantes. Vários tipos de óleos e surfactantes têm sido utilizados para criar emulsões oftálmicas³⁸⁻³⁹.

As emulsões podem ser não iônicas, aniônicas ou catiônicas dependendo dos componentes adicionados na formulação. Uma característica interessante das emulsões catiônicas é que as gotas de óleo carregadas positivamente podem interagir com a camada de mucina carregada negativamente do filme lacrimal, ajudando a estabilizar o filme lacrimal⁴⁰⁻⁴². Várias formulações incluíram surfactantes polares semelhantes a lipídios, como cloreto de cetalcônio (CKC) e dimiristoil-fosfatidilglicerol. Agentes oleosos e surfactantes representam uma categoria de ingredientes benéficos que são importantes para complementar a espessura alterada da camada lipídica devido ao olho seco evaporativo, a categoria mais comum de olho seco geralmente induzido pela disfunção da glândula meibomiana. Além disso, os agentes oleosos podem ajudar a fornecer uma superfície óptica lisa para a córnea, o que ajuda a manter uma boa qualidade de visão⁴³⁻⁴⁷.

Antioxidantes

Antioxidantes ou eliminadores de radicais livres de oxigênio também são usados em formulações substitutas de lágrimas, como vitamina A, vitamina E, coenzima-Q10 ou ácido lipóico⁴⁸.

O eritritol e a trealose, que já são utilizados como osmoprotetores em substitutos lacrimais, também podem proteger a célula do estresse oxidativo⁴⁹.

Um estudo recente também revelou que a taurina pode proteger as células epiteliais da córnea do estresse oxidativo⁵⁰. O uso do ácido lipóico como antioxidante também tem sido avaliado em pacientes com olho seco, melhorando a estabilidade do filme lacrimal⁵¹.

Conservantes

As unidades multidosas muitas vezes requerem o uso de conservantes para evitar o crescimento microbiano no interior do frasco e aumentar sua estabilidade e prazo de validade²⁸. Pacientes com doenças oculares crônicas graves, como síndrome de Sjögren, doença do enxerto contra hospedeiro, síndrome de Stevens-Johnson e penfigoide da membrana mucosa ocular, podem receber colírios instilados com muita frequência (até a cada 20 minutos), portanto, é relevante compreender e diferenciar os conservantes visto que podem causar danos e alterações tóxicas à superfície ocular²².

Os conservantes modernos mais comumente usados são perboratos, poliquad e oxícloritos. O borato tem atividade antimicrobiana moderada e o borato a 1,2% p/v em pH 7 tem atividade inibitória contra o crescimento de *Staphylococcus* e *Pseudomonas spp*⁵³.

O cloreto de benzalcônio (BAK) é o conservante mais utilizado e é um bactericida e fungicida eficaz. É uma mistura de cloretos de alquilbenzil-dimetilamônio de diferentes comprimentos de cadeia alquílica, de C8 a C18, mas principalmente C12 e C14. Por se tratar de uma mistura de surfactantes catiônicos, o conservante lisa a membrana externa do patógeno, mas também afeta as células hospedeiras, causando a perda de células da córnea e aumentando a permeabilidade do fármaco¹. A 0,01% p/v, BAK é útil em toda a faixa de pH de formulações oftálmicas e é estável em autoclave. Com o uso diário, a exposição continuada ao BAK repre-

senta um efeito cumulativo e um risco, estando associada ao agravamento dos sintomas oculares, incluindo ceratite puntata superficial na doença do olho seco. Também pode causar sintomas de alergias, eczema e blefarite⁵⁴.

O **poliquatérnio** induz citotoxicidade in vitro significativamente menor em comparação com BAK e peróxido de hidrogênio. Porém, reduz o número de células caliciformes, o que afeta as mucinas do filme lacrimal⁵⁴. Foi demonstrado que a ausência de conservantes, melhora a cicatrização *ex vivo* da córnea, o que não foi observado mesmo com o uso de conservantes suaves como o hipoclorito⁵⁵⁻⁵⁷.

O **perborato de sódio** é um conservante oxidativo que, convertido em peróxido de hidrogênio em solução, tem efeito bactericida devido ao estresse oxidativo e desnatura proteínas bacterianas⁵⁸.

Os conservantes mais antigos que raramente são usados incluem clorexidina, ácido sórbico ou sorbatos, benzalclorobutanol e conservantes mercuriais, como o timerosal. Os parabenos ainda estão presentes em algumas preparações, mas a sua utilização está diminuindo. A semelhança da mucosa nasal e oftálmica indica que formulações semelhantes são utilizadas para ambas as vias⁵⁹.

Mais recentemente, o uso de formulações sem conservantes demonstrou diminuição dos sintomas adversos⁶⁰. As abordagens do dispositivo incluem a incorporação de um filtro de 0,2 µm para evitar o refluxo de organismos da ponta contaminada para a solução (sistema ABAK) e um sistema selado com uma bomba sem ar e sem anti-retorno⁶¹.

O **ácido etilenodiaminotetracético (EDTA)** aumenta a eficácia dos conservantes, pois é um agente quelante de cálcio e magnésio, necessário para o metabolismo bacteriano ou fúngico. Em várias combinações, demonstrou ter baixa toxicidade para células da córnea cultivadas; causa efeitos semelhantes (embora mais leves) ao BAK, incluindo ruptura da membrana plasmática, geralmente aumentando a permeabilidade celular. Em combinação com um ácido hialurônico de elevado peso molecular, estes efeitos nocivos parecem ser reduzidos⁶².

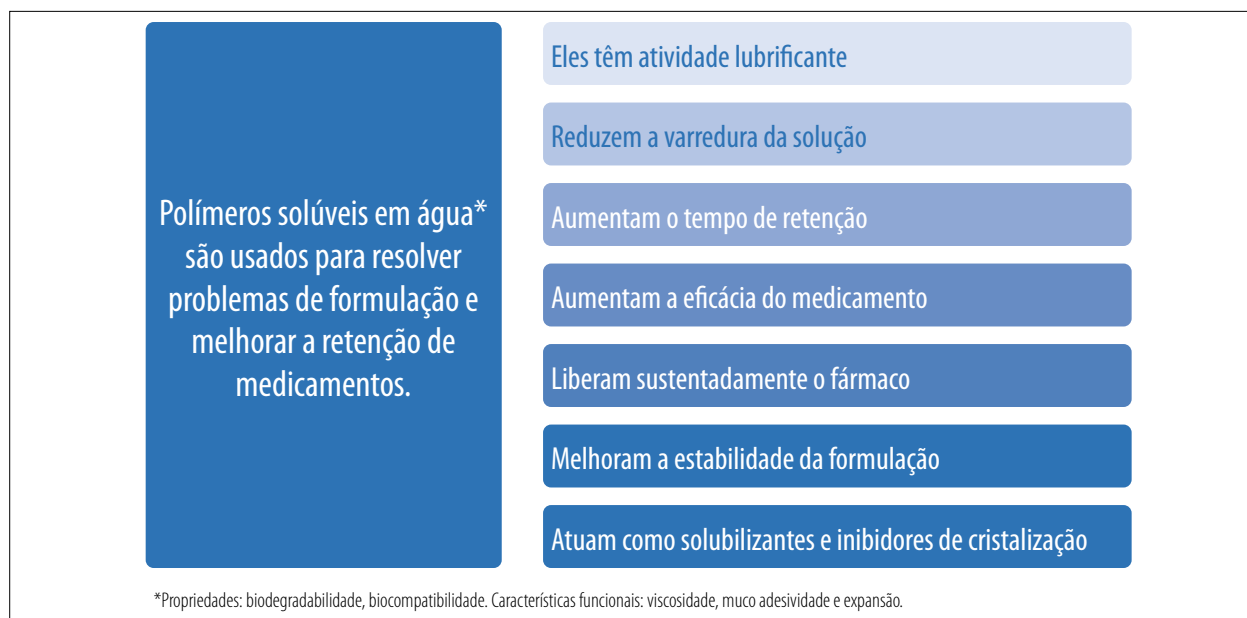


Figura 1. Funções essenciais de polímeros sintéticos e naturais solúveis em água usados em formulações de lubrificantes oftálmicos.

Agentes que promovem a cicatrização e reduzem a inflamação

Foi demonstrado *in vivo* que o ácido hialurônico, especialmente o ácido hialurônico de alto peso molecular, acelera a cicatrização epitelial após desbridamento e abrasão da córnea e em queimaduras por álcali⁶³⁻⁶⁴. Também melhora o tempo de ruptura do filme lacrimal e reduz a apoptose das células da superfície ocular em comparação com o ácido hialurônico de baixo peso molecular⁶⁵. O ácido hialurônico também foi combinado com outros agentes para melhorar a reepitelização. O T-LysYal, sistema supramolecular composto por lisina, ácido hialurônico, timina e cloreto de sódio, foi investigado em estudos *in vitro* e demonstrou seu potencial para restaurar células da córnea danificadas pela doença do olho seco e apresentou atividade anti-inflamatória⁶⁶⁻⁶⁷.

Excipientes (polímeros)

Os excipientes são geralmente substâncias inativas que são adicionadas a uma formulação para lhe dar forma e consistência. Sais, açúcares, volu-

mes, aglutinantes e lubrificantes enquadram-se nesta categoria. Em composições oftálmicas, polímeros celulósicos, álcool polivinílico e derivados de goma são comumente usados como excipientes viscosificantes (fig. 1).

Compostos hidrofílicos, como os celulósicos, retêm água através de ligações de hidrogênio fracas e superfícies molhadas, resistindo à secagem superficial. Os excipientes interpenetram as mucinas lacrimais e superficiais: o comprimento da cadeia, a flexibilidade do polímero e a mobilidade dos segmentos da cadeia são propriedades chave dos polímeros não iônicos¹. Eles oferecem uma ampla gama de viscosidades (400-15.000 cps) e são compatíveis com muitos medicamentos tópicos. O álcool polivinílico também é um veículo de administração de medicamentos amplamente utilizado e um componente de preparações lubrificantes oculares. Este polímero pode reduzir a tensão superficial na interface óleo/água, melhorando a reumidificação da superfície. As soluções poliméricas são, portanto, ingredientes funcionais na suplementação de lágrimas deficientes em mucina no olho seco pós-menopausa¹.

Embora o efeito da viscosidade na retenção ocular seja óbvio, outra vantagem é que a exposi-

ção ao fármaco não absorvido é retardada. Existe um ponto de vantagem máxima, por exemplo, para hidroxietilcelulose (HEC) numa concentração superior a 0,3%; há um aumento significativo no tempo de contato que atinge um máximo utilizável de 0,5% w/v⁶⁸.

O álcool polivinílico é um polímero comumente usado em soluções oftálmicas em concentrações de 0,25% a 3% p/p, dependendo do peso molecular. Os graus de qualidade farmacêutica disponíveis são baixa viscosidade (20.000 g mol), viscosidade média (130.000 g mol) e alta viscosidade (200.000 g mol)¹. Quando ocorre extensa ligação de hidrogênio entre um polímero e uma superfície ou macromolécula de soluto, o polímero é classificado como bioadesivo. A bioadesão é um fenômeno no qual um polímero sintético ou natural adere a um substrato biológico através de forças interfaciais; entretanto, se a viscosidade for muito alta, a formulação perderá a resistência ao piscar e se tornará desconfortável¹.

Um objetivo comum na formulação oftálmica é procurar polímeros que aderem à mucina ou a uma membrana mucosa, como a conjuntiva ou a córnea, permanecendo em contato com os tecidos pré-córneos até que a mucina superficial seja substituída. As cadeias poliméricas devem ser longas e móveis o suficiente para facilitar o emaranhamento molecular. O limite foi definido em torno de 100.000 Da em polímeros de cadeia flexível. Quando polímeros aniônicos são utilizados, a interação máxima ocorre em pH ácido, sugerindo que o polímero deve estar em sua forma protonada para que ocorra sinergia viscoelástica com mucinas superficiais¹. As soluções tixotrópicas apresentam afinamento por cisalhamento, o que é uma vantagem na formulação ocular. Essencialmente, esse recurso imita as propriedades da mucina¹.

O hialuronato de sódio é um polímero de alto peso molecular —1-3 Mda— extraído através de um processo patenteado. Consiste em um glicosaminoglicano polianiónico linear, não ramificado e não sulfatado, composto por uma unidade dissacarídica repetida de d-glucuronato de sódio e N-acetil-d-glucosamina. Forma uma configuração espiral aberta flexível com uma orientação aleatória das moléculas que proporciona alta

resistência ao cisalhamento em baixas velocidades de atrito. O polímero é mucoadesivo: os grupos carboxila do hialuronato formam ligações de hidrogênio com os grupos hidroxila do açúcar mucina, produzindo contato íntimo com a córnea. O comportamento pseudoplástico (onde a viscosidade é maior na fase de repouso) proporciona um filme lacrimal mais espesso, retarda a drenagem e garante melhor distribuição na córnea durante o piscar⁶⁹.

O hialuronato de sódio e o ácido hialurônico são os umectantes mais comuns que atuam como agentes higroscópicos para melhorar a retenção de água na superfície ocular.

O ácido hialurônico é um polissacarídeo de alto peso molecular (glicose-amino-glucano natural) que está presente no humor aquoso, no líquido sinovial e no tecido conjuntivo. Como umectante, o ácido hialurônico aumenta seu peso molecular em 100 vezes em água (retentor de água), sofrendo alterações em sua viscosidade devido à sua natureza de fluido com propriedades não newtonianas sob cisalhamento⁶⁹⁻⁷⁰.

O hialuronato de sódio, sal de sódio semissintético derivado do ácido hialurônico de menor peso molecular, possui propriedades mucoadesivas responsáveis por aumentar seu tempo de residência na superfície ocular, além de suas características hidratantes.

Estruturalmente composto por grupos carboxila e hidroxila, o hialuronato de sódio é uma versão mais estável do ácido hialurônico que absorve grandes quantidades de água para permitir a estabilização da camada mucoaquosa do filme lacrimal. O hialuronato de sódio também desempenha um papel importante na manutenção de uma função de barreira protetora nas células epiteliais da córnea devido à sua estrutura molecular semelhante à estrutura da mucina⁶⁹⁻⁷⁰.

Ao misturar hialuronato de sódio com gomas Xantana ou HP-guar, obtém-se uma formulação mais semelhante às lágrimas naturais, cujo objetivo é produzir uma lágrima mimética de mucina com propriedades viscoelásticas e de reumedecimento semelhantes. Estas formulações proporcionam tempos de residência até 8 vezes mais longos em humanos em comparação com a solução salina^{69,71}.

Os sistemas de gelificação *in situ* permitem uma permanência prolongada no olho graças à transição sol-gel. Isto pode ser desencadeado por uma mudança no pH (por exemplo, HP-guar), temperatura (por exemplo, poloxâmero F127) ou força iônica⁷¹⁻⁷².

A goma Gellan ou gelana é um polissacárido aniônico formulado em solução aquosa que forma géis transparentes sob a influência do aumento da força iônica. A gelificação aumenta proporcionalmente à quantidade de cátions monovalentes ou divalentes. A concentração de sódio nas lágrimas humanas ($\sim 2,6 \mu\text{g}/\mu\text{L}$) é particularmente adequada para induzir a gelificação da goma gelana após instilação tópica no saco conjuntival. O lacrimejamento reflexo aumenta ainda mais a viscosidade da goma gelana, aumentando seu volume e, portanto, a concentração de cátions. Estudos cintilográficos demonstraram que Gelrite (0,6% p/v) prolonga significativamente a retenção ocular em humanos, formando um depósito gelificado na margem escleral⁷³.

Carbômeros são polímeros (ácido poliacrílico) cuja estrutura muda dependendo da temperatura e do pH. São dispersões aquosas ácidas de baixa viscosidade que se transformam em géis rígidos quando instilados no saco conjuntival. Quando os polímeros aniônicos interagem com a mucina (que também é aniônica), a força adesiva interativa máxima ocorre em pH ácido, sugerindo que o mucoadesivo em sua forma protonada é responsável pela mucoadesão. A residência pré-córnea observada da formulação de carbômero em estudo cintilográfico foi atribuída a esse tipo de interação⁷³. Os carbômeros oferecem diversas vantagens para administração oftálmica, incluindo: altas viscosidades em baixas concentrações, forte adesão à mucosa, propriedades espessantes, compatibilidade com muitos ingredientes ativos e perfis de baixa toxicidade. O polímero é mais fluido em pH 5,0 e, portanto, mais fácil de dispensar neste pH⁷⁴.

Existe um produto comercial que contém um polímero sintético de ácido poliacrílico reticulado que estabiliza moléculas de fármacos em matriz aquosa, mantendo doses terapêuticas de um fármaco na superfície ocular por até 6 horas.

Esta tecnologia é utilizada em solução oftálmica de azitromicina para administração ocular uma vez ao dia no tratamento de conjuntivite bacteriana, e foi modificada com uma fração adicional de quitosana para reduzir a depuração⁷⁵.

Emulsões lipídicas

As emulsões à base de lipídios vêm em três tipos⁷⁶:

- emulsões de óleo em água (as mais comuns)
- emulsões de água em íons
- emulsões lipídicas bicontínuas

As emulsões são estabilizadas com um surfactante adequado, como uma emulsão lipídica aniônica contendo 0,05% de ciclosporina A, utilizada para o tratamento do olho seco crônico⁷⁷.

Muitos dos sistemas petrolíferos mais recentes são classificados como nanotransportadores lipídicos e incluem nanoemulsões e lipossomas³⁴. A carga positiva de uma formulação lipossomal reduz acentuadamente a depuração em coelhos, em comparação com lipossomas com carga negativa ou neutra⁷⁶.

Pomadas

As pomadas oftálmicas são úteis para aplicação noturna antes do paciente dormir, considerando que a base de vaselina branca/vaselina líquida causa turvação persistente da visão. Graças à sua longa retenção, são ideais para o tratamento de olhos secos como lubrificantes em casos de olhos secos graves. O mercado adotou alternativas não gordurosas, como géis à base de polímeros. Uma vantagem das pomadas é que elas podem ser utilizadas na forma anidra, o que seria útil para medicamentos hidrolábeis¹.

Veículos não aquosos e não lipídicos

Há interesse em novos carreadores não aquosos e não lipofílicos à base de perfluoroalcanos que foram inicialmente utilizados como substi-

tutos do sangue, uma vez que o líquido dissolve o oxigênio.

A perfluorodecalina pode ser usada externamente como uma nova forma de administração de uma suspensão de pequenas gotículas que apresenta dispersão instantânea no olho. Como o tamanho da gota é pequeno, a tensão superficial é extremamente baixa e as partículas suspensas estão secas, o sistema se dispersa instantaneamente até a borda do olho e dosa a margem da glândula meibomiana. Isto sugere que poderia ser usado para tratar as células secretoras de muco nas bordas dos cílios. O veículo está sendo investigado em vários novos sistemas de administração de ciclosporina⁷⁸⁻⁷⁹.

Suspensões

O veículo de dosagem preferido é uma solução, mas a estabilidade em soluções diluídas pode limitar a vida útil do elemento ativo. Além disso, anti-inflamatórios importantes como a dexametasona e a prednisolona apresentam maior distribuição no epitélio da córnea e conseguem maior fluxo a partir das suspensões, em comparação aos sais solúveis em água⁸⁰.

O tamanho das partículas é importante porque aqueles $\geq 15 \mu\text{m}$ são irritantes. Consequentemente, as especificações típicas são 95% de tamanho médio de partícula inferior a $10 \mu\text{m}$. Em teoria, partículas maiores prolongam o efeito devido ao tamanho maior do reservatório. No entanto, existe o risco de irritação e de partículas suspensas serem transportadas antes da dissolução, o que reduz a biodisponibilidade. Foi demonstrado que no caso da dexametasona marcada radioativamente, administrada em suspensões de 5, 7,5, 11,5 e $22 \mu\text{m}$, a dissolução com o maior tamanho de partícula foi tão lenta que as partículas foram expelidas do olho antes que a dissolução fosse completada⁸⁰.

Outra complicação é a aglomeração. As mucinas do filme lacrimal revestem as partículas com glicoproteína, provocando a concreção da massa que posteriormente é expelida. Isto pode ser reduzido incorporando políme-

ros como álcool polivinílico ou polivinilpirrolidona como inibidores de cristalização e viscosificantes que também mantêm a dispersão. As suspensões são cineticamente estáveis, mas termicamente instáveis como sistema e surgem problemas quando abandonadas devido à exposição cíclica ao calor e ao frio, o que pode promover o crescimento de cristais e a sedimentação no fundo do frasco conta-gotas. Portanto, é importante que a partícula esteja em estado defloculado⁸¹.

Nanotecnologia aplicada a formulações oftálmicas

A entrega assistida por nanotecnologia utiliza moléculas anfifílicas que incluem a entrega de nanomicelas, lipossomas, dendrímeros, nanoesferas e nanocápsulas. Esses sistemas estão localizados na fronteira entre os mecanismos de entrada intracelular e a membranofusão. Mecanismos endocitóticos foram propostos para explicar o aumento da permeabilidade. As nanopartículas colocadas externamente serão eliminadas pela drenagem linfática⁸².

As formulações lipossômicas, que podem fornecer fosfolípidos e outros fatores estabilizadores das lágrimas, têm sido amplamente investigadas como transportadores, uma vez que podem encapsular fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos. O ponto isoelétrico da córnea é 3,2 e, portanto, tem carga negativa em relação à maioria dos portadores. Isto pode ser aproveitado nesta tecnologia, uma vez que os lipossomas com carga positiva atraem mais para a córnea do que os neutros ou com carga negativa⁸³.

Sinopse

Informações atuais

- Existem diferentes lubrificantes oculares com características e funções diferentes.
- Atualmente não há nada que substitua as lágrimas naturais de um ser humano.
- Prefira o uso de lubrificantes sem conservantes ou com conservantes suaves.

Necessidades futuras

- Desenvolver um lubrificante que possa cumprir mais funções e ter um efeito mais duradouro.
- Realizar mais pesquisas multicêntricas internacionais sobre o uso de lubrificantes e sua eficácia em diferentes situações.

Declaração do consenso da LUBOS sobre lágrimas artificiais

A seguir, com base nos conteúdos anteriores, foi desenvolvida uma série de conceitos finais que devem ser levados em consideração na escolha dos lubrificantes oculares.

1. Os agentes que aumentam a viscosidade são eficazes na reposição e estabilização da camada aquosa do filme lacrimal. Além disso, a adição de eletrólitos permite uma melhor reprodução da composição da camada aquosa natural. Portanto, os substitutos das lágrimas contendo estas duas categorias de ingredientes podem cair na categoria de “agentes umectantes”.
2. O uso de agentes oleosos e surfactantes é benéfico para complementar e estabilizar a camada lipídica do filme lacrimal, que é deficiente na maioria dos pacientes com olho seco evaporativo.
3. Os osmoprotetores são benéficos para neutralizar a hiperosmolaridade do filme lacrimal e os substitutos lacrimais hipotônicos representam outra estratégia para corrigir a osmolaridade. Os substitutos lacrimais que contêm lipídios ou osmoprotetores podem ser considerados “substitutos lacrimais multição”, pois apresentam mais efeitos do que simplesmente repor a camada lipídica.
4. Os antioxidantes podem ser utilizados para prevenir a apoptose celular causada pelo stress oxidativo, embora sejam necessários mais estudos clínicos para demonstrar a sua eficácia nos sinais da doença do olho seco.
5. As emulsões catiônicas e o ácido hialurônico reduzem a expressão e secreção de fatores pró-inflamatórios, portanto, parecem adequados para reduzir a inflamação ocular induzida pelo olho seco e promover a cicatrização. Os substitutos lacrimais compostos por esses ingredientes podem ser considerados “moduladores da superfície ocular”, embora estudos in vivo devam ser realizados para validar esta classificação. Consequentemente, estes ingredientes podem ser especialmente benéficos para pacientes com

sinais de olho seco após a cirurgia. Os ingredientes que compõem os substitutos da lágrima podem atuar nas principais causas etiológicas do olho seco.

6. A escolha e concentração de cada ingrediente devem ser cuidadosamente selecionadas para fornecer um produto seguro e eficaz ao paciente. Por um lado, os eletrólitos podem ser benéficos para pacientes com olho seco com deficiência de água, a fim de reproduzir a camada aquosa natural. Por outro lado, o uso de eletrólitos aumenta a osmolaridade dos lubrificantes, o que pode exacerbar (ou, na melhor das hipóteses, não reduzir) a hiperosmolaridade do filme lacrimal.
7. O uso de agentes petrolíferos provou ser eficaz em pacientes com olho seco evaporativo. Contudo, concentrações elevadas de certos surfactantes, necessárias para solubilizar agentes oleosos, têm mostrado complicações potenciais, incluindo toxicidade ocular. O tipo e as concentrações dos surfactantes devem ser cuidadosamente considerados para estabilizar a camada lipídica e evitar efeitos tóxicos.
8. Finalmente, considerando a potencial frequência de instilação e a cronicidade ocasional do uso de lubrificantes oculares, na ausência de produtos sem conservantes, devem ser preferidos aqueles que contenham pequenas quantidades de conservantes ou aqueles que tenham “conservantes suaves”.

Referências

1. Wilson C.G. Ophthalmic formulation. En: Tovey GD (ed.). *Specialized pharmaceutical formulation: the science and technology of dosage forms*. 1st ed. London: Royal Society of Chemistry, 2022, p. 1-44.
2. Sklupalová Z, Zatloukal Z. Systematic study of factors affecting eye drop size and dosing variability. *Pharmazie* 2005; 60: 917-921.
3. Kumar S, Karki R, Meena M *et al*. Reduction in drop size of ophthalmic topical drop preparations and the impact of treatment. *J Adv Pharm Technol Res* 2011; 2: 192-194.
4. Lederer CM Jr, Harold RE. Drop size of commercial glaucoma medications. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 691-694.
5. Gibson M. *Pharmaceutical preformulation and formulation: a practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form*. New York: Informa Healthcare, 2009, p. 443-467.
6. Moore DB, Hammer JD, Akhtari R *et al*. Squeeze me if you can: variability in force requirements to extract a drop from common glaucoma bottles. *J Glaucoma* 2016; 25: 780-784.
7. Connor A, Severn P. Force requirements in topical medicine use: the squeezability factor. *Eye (Lond)* 2011; 25: 466-469.
8. Davies I, Williams AM, Muir KW. Aids for eye drop administration. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 332-345.
9. Labetoulle M, Benítez-del-Castillo JM, Barabino S *et al*. Artificial tears: biological role of their ingredients in the management of dry eye disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2434.
10. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ophthalmic drug products for over-the-counter human use. En: *CFR-Code of Federal Regulations Title 21* [en línea]. Washington, D.C.: FDA,

Dec. 22, 2023. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcr/CFRSearch.cfm?CFRPart=349&showFR=1>

11. Jones L, Downie LE, Korb D *et al.* TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017; 15: 575-628.

12. Agarwal P, Craig JP, Rupenthal ID. Formulation considerations for the management of dry eye disease. *Pharmaceutics* 2021; 13: 207.

13. Eftimov P, Yokoi N, Melo AM *et al.* Interactions of meibum and tears with mucomimetic polymers: a hint towards the interplay between the layers of the tear film. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 2747.

14. Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson HA. Effects of a hyaluronic acid/hydroxypropyl guar artificial tear solution on protection, recovery, and lubricity in models of corneal epithelium. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31: 491-497.

15. Ng A, Keech A, Jones L. Tear osmolarity changes after use of hydroxypropyl-guar-based lubricating eye drops. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 695-700.

16. Huth S, Tran D, Skotnitsky C *et al.* Wavelength-dependent optical interferometry measurements of change in thickness of apical corneal tear film following eye drop instillation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 108.

17. Patel Dipti H, Patel Manish P, Patel Madhabhai M. Formulation and evaluation of drug-free ophthalmic films prepared by using various synthetic polymers. *J Young Pharm* 2009; 1: 116-120.

18. Guillon M, Maissa C, Pouliquen P, Delval L. Effect of povidone 2% preservative-free eye-drops on contact lens wearers with computer visual syndrome: pilot study. *Eye Contact Lens* 2004; 30: 34-39.

19. Schuerer N, Stein E, Inic-Kanada A *et al.* Implications for ophthalmic formulations: ocular buffers show varied cytotoxic impact on human corneal-limbal and human conjunctival epithelial cells. *Cornea* 2017; 36: 712-718.

20. Wilson CG. Topical drug delivery in the eye. *Exp Eye Res* 2004; 78: 737-743.

21. Li Y, Cui L, Lee HS *et al.* Comparison of 0.3% hypotonic and isotonic sodium hyaluro-

nate eye drops in the treatment of experimental dry eye. *Curr Eye Res* 2017; 42: 1108-1114.

22. Gilbard JP, Rossi SR. An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 1992; 99: 600-604.

23. Troiano P, Monaco G. Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study. *Cornea* 2008; 27: 1126-1130.

24. Novartis Pharmaceuticals Corporation (Basilea, Suiza). *Travatan Z: product information*, 2020.

25. Bachman WG, Wilson G. Essential ions for maintenance of the corneal epithelial surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1484-1488.

26. Yamada M, Kawai M, Mochizuki H *et al.* Fluorophotometric measurement of the buffering action of human tears in vivo. *Curr Eye Res* 1998; 17: 1005-1009.

27. Lopalco A, Lopedota AA, Laquintana V *et al.* Boric acid, a Lewis acid with unique and unusual properties: formulation implications. *J Pharm Sci* 2020; 109: 2375-2386.

28. Barabino S, Benitez-Del-Castillo JM, Fuchsluger T *et al.* Dry eye disease treatment: the role of tear substitutes, their future, and an updated classification. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 8642-8652.

29. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM *et al.* Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013; 11: 246-258.

30. Corrales RM, Luo L, Chang EY, Pflugfelder SC. Effects of osmoprotectants on hyperosmolar stress in cultured human corneal epithelial cells. *Cornea* 2008; 27: 574-579.

31. López-Cano JJ, González-Cela-Casamayor MA, Andrés-Guerrero V *et al.* Combined hyperosmolarity and inflammatory conditions in stressed human corneal epithelial cells and macrophages to evaluate osmoprotective agents as potential DED treatments. *Exp Eye Res* 2021; 211: 108723.

32. Chen W, Zhang X, Liu M *et al.* Trehalose protects against ocular surface disorders in ex-

perimental murine dry eye through suppression of apoptosis. *Exp Eye Res* 2009; 89: 311-318.

33. Matsuo T, Tsuchida Y, Morimoto N. Trehalose eye drops in the treatment of dry eye syndrome. *Ophthalmology* 2002; 109: 2024-2029.

34. Srinivasan S, Manoj V. A decade of effective dry eye disease management with Systane ultra (polyethylene glycol/propylene glycol with hydroxypropyl guar) lubricant eye drops. *Clin Ophthalmol* 2021; 15: 2421-2435.

35. Christensen MT, Cohen S, Rinehart J *et al.* Clinical evaluation of an HP-guar gellable lubricant eye drop for the relief of dryness of the eye. *Curr Eye Res* 2004; 28: 55-62.

36. Craig JP, Purslow C, Murphy PJ, Wolffsohn JSW. Effect of a liposomal spray on the pre-ocular tear film. *Cont Lens Anterior Eye* 2010; 33: 83-87.

37. Acar D, Molina-Martínez IT, Gómez-Balteseros M *et al.* Novel liposome-based and in situ gelling artificial tear formulation for dry eye disease treatment. *Cont Lens Anterior Eye* 2018; 41: 93-96.

38. Gokul A, Wang MTM, Craig JP. Tear lipid supplement prophylaxis against dry eye in adverse environments. *Cont Lens Anterior Eye* 2018; 41: 97-100.

39. Khanal S, Tomlinson A, Pearce EI, Simmons PA. Effect of an oil-in-water emulsion on the tear physiology of patients with mild to moderate dry eye. *Cornea* 2007; 26: 175-181.

40. Lallemand F, Daull P, Benita S *et al.* Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. *J Drug Deliv* 2012; 2012: 604204.

41. Daull P, Amrane M, Ismail D *et al.* Cationic emulsion-based artificial tears as a mimic of functional healthy tear film for restoration of ocular surface homeostasis in dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020; 36: 355-365.

42. Georgiev GA, Yokoi N, Nencheva Y *et al.* Surface chemistry interactions of cationorm with films by human meibum and tear film compounds. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1558.

43. Pucker AD, Haworth KM. The presence and significance of polar meibum and tear lipids. *Ocul Surf* 2015; 13: 26-42.

44. Benelli U. Systane lubricant eye drops in the management of ocular dryness. *Clin Ophthalmol* 2011; 5: 783-790.

45. Amrane M, Creuzot-Garcher C, Robert PY *et al.* Ocular tolerability and efficacy of a cationic emulsion in patients with mild to moderate dry eye disease: a randomised comparative study. *J Fr Ophthalmol* 2014; 37: 589-598.

46. Garrigue JS, Amrane M, Faure MO *et al.* Relevance of lipid-based products in the management of dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017; 33: 647-661.

47. Korb DR, Scaffidi RC, Greiner JV *et al.* The effect of two novel lubricant eye drops on tear film lipid layer thickness in subjects with dry eye symptoms. *Optom Vis Sci* 2005; 82: 594-601.

48. Augustin AJ, Spitznas M, Kaviani N *et al.* Oxidative reactions in the tear fluid of patients suffering from dry eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 694-698.

49. Hua X, Su Z, Deng R *et al.* Effects of L-carnitine, erythritol and betaine on pro-inflammatory markers in primary human corneal epithelial cells exposed to hyperosmotic stress. *Curr Eye Res* 2015; 40: 657-667.

50. Bucolo C, Fidilio A, Platania CBM *et al.* Antioxidant and osmoprotecting activity of taurine in dry eye models. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018; 34: 188-194.

51. Stopyra W. The impact of alpha lipoic acid eyedrops on tear break-up time in patients with dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60: 2090.

52. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001; 18: 205-215.

53. Houlsby RD, Ghajar M, Chavez GO. Antimicrobial activity of borate-buffered solutions. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 803-806.

54. Coroi MC, Bungau S, Tit M. Preservatives from the eye drops and the ocular surface. *Rom J Ophthalmol* 2015; 59: 2-5.

55. Brignole-Baudouin F, Riancho L, Liang H, Baudouin C. Comparative in vitro toxicology study of travoprost polyquad-preserved, travoprost BAK-preserved, and latanoprost BAK-preserved ophthalmic solutions on human conjunctival epithelial cells. *Curr Eye Res* 2011; 36: 979-988.

56. Schrage N, Frentz M, Spoeler F. The Ex Vivo Eye Irritation Test (EVEIT) in evaluation of artificial tears: Purite-preserved versus unpreserved eye drops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 1333-1340.
57. Ingram PR, Homer NZM, Smith RA *et al*. The interaction of sodium chlorite with phospholipids and glutathione: a comparison of effects in vitro, in mammalian and in microbial cells. *Arch Biochem Biophys* 2003; 410: 121-133.
58. Freeman PD, Kahook MY. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Rev Ophthalmol* 2009; 4: 59-64.
59. Elder DP, Crowley PJ. Antimicrobial preservatives part one: choosing a preservative system. *Am Pharm Rev*, Jan 1st, 2012. Disponible en: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/38886-Antimicrobial-Preservatives-Part-One-Choosing-a-Preservative-System/>
60. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 418-423.
61. Figus M, Agnifili L, Lanzini M *et al*. Topical preservative-free ophthalmic treatments: an unmet clinical need. *Expert Opin Drug Deliv* 2021; 18: 655-672.
62. Ye J, Wu H, Wu Y *et al*. High molecular weight hyaluronan decreases oxidative DNA damage induced by EDTA in human corneal epithelial cells. *Eye (Lond)* 2012; 26: 1012-1020.
63. Nakamura M, Hikida M, Nakano T. Concentration and molecular weight dependency of rabbit corneal epithelial wound healing on hyaluronan. *Curr Eye Res* 1992; 11: 981-986.
64. Yang G, Espandar L, Mamalis N, Prestwich GD. A cross-linked hyaluronan gel accelerates healing of corneal epithelial abrasion and alkali burn injuries in rabbits. *Vet Ophthalmol* 2010; 13: 144-150.
65. Kojima T, Nagata T, Kudo H *et al*. The effects of high molecular weight hyaluronic acid eye drop application in environmental dry eye stress model mice. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 3516.
66. Barabino S, De Servi B, Aragona S *et al*. Efficacy of a new ocular surface modulator in restoring epithelial changes in an in vitro model of dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2017; 42: 358-363.
67. Meloni M, Carriero F, Ceriotti L, Barabino S. Development of a novel *in vitro* immuno-competent model of dry eye disease and its use to evaluate the efficacy of an ocular surface modulator. *Ocul Immunol Inflamm* 2022; 30: 1816-1824.
68. Wilson CG. Assessing ocular drug delivery with lachrymal scintigraphy. *Pharm Sci Technol Today* 1999; 2: 321-326.
69. Aragona P, Simmons PA, Wang H, Wang T. Physicochemical properties of hyaluronic acid-based lubricant eye drops. *Transl Vis Sci Technol* 2019; 8: 2.
70. Carlson E, Kao WWY, Ogundele A. Impact of hyaluronic acid-containing artificial tear products on reepithelialization in an in vivo corneal wound model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018; 34: 360-364.
71. Snibson GR, Greaves JL, Soper ND *et al*. Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye (Lond)* 1990; 4: 594-602.
72. Gurny R, Ibrahim HA, Aebi A *et al*. Design and evaluation of controlled release systems for the eye. *J Controlled Release* 1987; 6: 367-373.
73. Wilson CG, Zhu YP, Frier M *et al*. Ocular contact time of a carbomer gel (GelTears) in humans. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1131-1134.
74. Kompella UB, Kadam RS, Lee VHL. Recent advances in ophthalmic drug delivery. *Ther Deliv* 2010; 1: 435-456.
75. Liu Y, Lin X, Tang X. Lipid emulsions as a potential delivery system for ocular use of azithromycin. *Drug Dev Ind Pharm* 2009; 35: 887-896.
76. Gan L, Wang J, Jiang M *et al*. Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based nanocarriers. *Drug Discov Today* 2013; 18: 290-297.
77. Gao D, Da Z, Yang K, Shi Y. Comparison of seven cyclosporine A formulations for dry eye disease: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022; 13: 882803.
78. Peyman GA, Schulman JA, Sullivan B. Perfluorocarbon liquids in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 375-395.

79. Zhu Y, Wilson CG, Meadows D *et al.* Dry powder dosing in liquid vehicles: ocular tolerance and scintigraphic evaluation of a perfluorocarbon suspension. *Int J Pharm* 1999; 191: 79-85.
80. Schoenwald RD, Stewart P. Effect of particle size on ophthalmic bioavailability of dexamethasone suspensions in rabbits. *J Pharm Sci* 1980; 69:391-394.
81. Ali Y, Lehmussaari K. Industrial perspective in ocular drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 1258-1268.
82. Patel A, Cholkar K, Agrahari V, Mitra AK. Ocular drug delivery systems: an overview. *World J Pharmacol* 2013; 2: 47-64.
83. Fitzgerald P, Hadgraft J, Wilson CG. A gamma scintigraphic evaluation of the precorneal residence of liposomal formulations in the rabbit. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39: 487-490.

QUAL É A LÁGRIMA IDEAL PARA CADA TIPO DE OLHO SECO DE ACORDO COM SUA ETIOLOGIA E GRAVIDADE?

Introdução

No capítulo anterior revisamos conceitos sobre os componentes e funções das formulações oftálmicas para o tratamento do olho seco. A partir disso destaca-se que a substituição das lágrimas por lubrificantes oculares comumente conhecidos como “lágrimas artificiais” constitui parte fundamental do tratamento de pacientes com olho seco, sendo a primeira linha terapêutica junto com a educação do paciente sobre a condição que sofre a partir e com a modificação de fatores ambientais, considerações de estilo de vida, consideração de suplementos nutricionais e avaliação de fatores de risco agravantes, como patologias concomitantes e uso de medicação tópica ou sistêmica¹. Os principais objetivos das lágrimas artificiais são aliviar os sintomas, estabilizar o filme lacrimal e restaurar a superfície ocular². Contudo, não existe um tipo de lágrima ideal para todos os pacientes: a sua escolha deve basear-se no exame cuidadoso do quadro clínico de cada indivíduo em particular e considerando os aspectos explicados no capítulo anterior. Desta forma, com base na avaliação, será identificado o tipo de olho seco predominante, seu grau de gravidade e, conseqüentemente, escolhida a composição de lágrima artificial mais adequada³.

Deve-se lembrar que a maioria dos pacientes sofre de olho seco evaporativo, sendo que um menor percentual é hipossecrator, e embora 35% sejam considerados do tipo misto, esse percentual pode ser muito maior nas condições crônicas, chegando a até 70% por sobreposição das duas condições^{1, 4-5}.

A gravidade dos sintomas e os fatores externos que os agravam também deve ser avaliada com base em interrogatório (questionário OSDI ou similar), conforme já enfatizado na proposta da classificação

LUBOS do grau de severidade. Certamente o resultado desta avaliação determina em grande parte o tipo de formulação a ser utilizada (composição do colírio, frequência e grau de viscosidade)⁶⁻⁷.

90% das formulações oftálmicas são colírios tópicos, mas devido aos diferentes mecanismos de proteção do olho, a biodisponibilidade dessas aplicações é reduzida, sendo necessário seu uso frequente e por longos períodos, fato que diminui a adesão ou cumprimento do tratamento. Por outro lado, é importante lembrar que para avaliar a eficácia do tratamento, ele deve ser utilizado por no mínimo um mês com monitoramento rigoroso do seu consumo, o que significa avaliar a tolerância e a real frequência de uso do produto⁸.

Aspectos a considerar ao selecionar uma lágrima artificial

De modo geral, poderíamos considerar que do ponto de vista de sua formulação, a lágrima artificial deveria⁹:

- Ter pH neutro.
- Ser iso ou hipotônico em relação à osmolaridade do filme lacrimal.
- Conter osmoprotetores.
- Conter polímeros que promovem a retenção e biodisponibilidade da formulação e regeneração epitelial.
- Estar isento de conservantes ou com a menor toxicidade possível.
- Não deve afetar a visão do paciente após a instilação.
- Idealmente, ser capaz de combinar componentes com diferentes finalidades terapêuticas para melhorar a eficácia, biodisponibilidade e adesão, reduzindo os efeitos secundários.

Além disso, e de acordo com a gravidade do quadro clínico, formulações com sistema de retenção prolongada (colírios de alta viscosidade) do composto no filme lacrimal devem ser pensadas e consideradas para uso diurno e para uso noturno (géis) em casos graves. Alguns autores sugerem atingir esse objetivo através de modificações catiônicas que facilitam a solubilidade ou com veículos não aquosos⁹.

Seleção de lubrificantes de acordo com o tipo de olho seco

Olho seco hipossecrator

Em olhos secos com deficiência de água ou hipossecradores, deverá ter capacidade mucomimética com potencial para restaurar a saúde das células mucossecradoras. Também deverá apresentar na composição demulcentes que possam hidratar e proteger o epitélio da córnea e da conjuntiva, osmoprotetores para neutralizar a hiperosmolaridade e ser isentos de conservantes ou com conservantes de baixa ou nenhuma toxicidade. A presença de pH, osmolaridade e composição eletrolítica semelhante à fisiológica é importante.

Olho seco evaporativo

Caso o paciente apresente olho seco evaporativo, o lubrificante também deve ter a capacidade de proteger o epitélio da córnea e da conjuntiva e, sobretudo, ter um componente lipídico. Recomenda-se que este componente esteja na forma de uma emulsão que permita sua permanência no filme lacrimal sem alterar a visão e evitando a evaporação do componente aquoso. A forma usual é em nano ou microemulsões. Isso permite preservar a acuidade visual, uma vez que o tamanho das gotas lipídicas é menor que o comprimento de onda da luz visível²⁶¹. Embora se possa pensar que colírios com componente lipídico possam causar alguns problemas quando instilados durante o uso de lentes de contato, há evidências em estudos como o de Bayhan *et al.* ou o de Guthrie *et al.* que demonstram o contrário¹⁰⁻¹¹.

Olho seco misto

Esta é a situação mais comum (paciente com olho seco de patogênese mista) e todos os componentes listados acima devem ser levados em consideração, pois embora existam formulações de lágrimas artificiais que possuem em sua composição todos os requisitos listados, sua eficácia terapêutica deve ser avaliada em cada caso, considerando a tolerância de cada paciente ao produto prescrito¹²⁻¹⁵.

Nestes casos, é comum combinar e alternar a administração de diferentes formulações focadas na resolução da deficiência hídrica (agentes iso ou hiposmolares com propriedades hidrópicas) com formulações que contenham lipídios. É extremamente complexo, senão impossível, gerar uma formulação que contenha todos os ingredientes necessários para ambos os subtipos de olho seco —agudo e evaporativo— sem saturar a fórmula e torná-la instável e intolerável para aplicação.

Objetivo final do uso terapêutico de lágrimas artificiais

Com base no que foi estudado pelo grupo de especialistas, o objetivo final do tratamento com lágrimas artificiais em todos os pacientes deveria ser:

- Reduzir os sintomas e sinais de olho seco.
- Aumentar o tempo de ruptura do filme lacrimal produzindo sua estabilidade.
- Reduzir o grau de coloração da superfície ocular.
- Aumentar o volume do menisco lacrimal.
- Não afetar a visão do paciente no momento da instilação, evitando comprometer sua qualidade de vida.

Relevância de analisar o uso ou não de conservantes

Como discutimos no capítulo anterior, o aspecto dos conservantes é relevante. É importante lembrar que o ideal é utilizar colírios lubrificantes sem conservantes, embora haja evidências de que alguns conservantes —excluindo o cloreto

de benzalcônio (BAK)— apresentam baixa toxicidade para a superfície ocular¹⁶.

As desvantagens do tratamento com lubrificantes sem conservantes são a inconveniência do uso em termos de descarte de doses únicas, a dificuldade de manuseio de frascos conta-gotas multidoses com sistema de filtro e o custo. Se forem utilizados conservantes, é necessário utilizar aqueles que, por diversos mecanismos, sejam minimamente tóxicos para a superfície. Esses conceitos são especialmente relevantes quando usados com mais frequência do que 4 vezes ao dia por longos períodos e com a superfície alterada pela cronicidade da doença do olho seco ou pelo uso de outros medicamentos tópicos (antiglaucomatosos).

Tendências futuras

O uso de glicoproteínas semelhantes à mucina (lacritina e lubricina) aplicadas como colírio reduzirá a inflamação da superfície ocular e os sintomas e sinais de olho seco, de acordo com resultados de estudos preliminares².

Recentemente, a indução da produção de lágrimas e dos seus diferentes componentes através de secretagogos, em vez da sua substituição, foi recentemente proposta como uma estratégia de gestão da doença do olho seco, o que é lógico de pensar, embora não seja tão simples de alcançar. Nessa linha, atualmente existem no mercado medicamentos secretores de mucina, como rebamipida e diquafosol sódico, e produtos voltados à neuroestimulação da glândula lacrimal para induzir secreção aquosa estão em pesquisa pré-clínica e clínica².

Derivados biológicos de uso tópico como albumina sérica humana, hormônios esteroides, células mesenquimais, extrato de membrana amniótica, hemoderivados, soro autólogo e plasma rico em plaquetas e fatores de crescimento, são alternativas para o manejo tópico do olho seco com eficácia terapêutica, por atuarem sobre os fatores fisiopatológicos da doença do olho seco².

A nanomedicina entrou no campo do manejo desta patologia através de inúmeros tipos de

nanocarreadores, alguns já comerciais e outros em investigação².

Assim, quando o uso de lágrimas artificiais aliado a medidas ambientais, detecção e correção de fatores agravantes seja insuficiente para nosso paciente, medidas mais eficazes devem ser implementadas em casos complexos¹⁷. Dependendo do nível de gravidade do quadro, serão propostos o uso de novos e melhores anti-inflamatórios tópicos, tratamentos médicos não tópicos e até procedimentos cirúrgicos.

Conceito final

Finalmente, e em conclusão, a ênfase deve ser colocada na impossibilidade de generalização dos tratamentos. Pelo contrário, a ampla disponibilidade de diferentes lubrificantes oculares permite individualizar a terapêutica através da seleção do mais adequado não só para cada paciente, mas também para os diferentes momentos e fases de gravidade e evolução de um paciente com olho seco.

Sinopse

Informações atuais

- Um lubrificante deve reduzir os sintomas e melhorar os sinais de olho seco sem afetar a visão.
- A seleção dos lubrificantes deve ser personalizada, de acordo com o caso e o grau de gravidade.
- Indicar lubrificantes de forma dinâmica, modificando e controlando seu uso conforme evolução e necessidade.

Necessidades futuras

- Pesquise algoritmos baseados em inteligência artificial para indicar lubrificantes com base em sintomas e sinais.
- Ferramentas objetivas que determinam quando aumentar ou diminuir seu uso (talvez através de biossensores associados a lubrificantes).

Referências

1. Weng J, Fink MK, Sharma A. A Critical Appraisal of the Physicochemical Properties and Biological Effects of Artificial Tear Ingredients and Formulations. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 2758.
2. Kim M, Lee Y, Mehra D *et al*. Dry eye: why artificial tears are not always the answer. *BMJ Open Ophthalmol* 2021; 6: e000697.
3. Zhang X, Vimalin Jeyalatha M, Qu Y *et al*. Dry eye management: targeting the ocular surface microenvironment. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1398.
4. Mohamed HB, Abd El-Hamid BN, Fathalla D, Fouad EA. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: a review. *Eur J Pharm Sci* 2022; 175: 106206.
5. Sheppard J, Lee BS, Periman LM. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. *Ann Med* 2023; 55: 241-252.
6. Şimşek C, Doğru M, Kojima T, Tsubota K. Current management and treatment of dry eye disease. *Turk J Ophthalmol* 2018; 48: 309-313.
7. Matossian C, Crowley M, Periman L, Sorokin S. Personalized management of dry eye disease: beyond artificial tears. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 3911-3918.
8. Huang R, Su C, Fang L *et al*. Dry eye syndrome: comprehensive etiologies and recent clinical trials. *Int Ophthalmol* 2022; 42: 3253-3272.
9. Agarwal P, Craig JP, Rupenthal ID. Formulation considerations for the management of dry eye disease. *Pharmaceutics* 2021; 13: 207.
10. Bayhan SA, Bayhan HA. Lipid-containing osmoprotective eye drops in contact lens wearers. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 2091-2093.
11. Guthrie SE, Jones L, Blackie CA, Korb DR. A comparative study between an oil-in-water emulsion and nonlipid eye drops used for rewetting contact lenses. *Eye Contact Lens* 2015; 41: 373-377.
12. Yang YJ, Lee WY, Kim YJ, Hong YP. A meta-analysis of the efficacy of hyaluronic acid eye drops for the treatment of dry eye syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 2383.
13. Roszkowska AM, Inferrera L, Spinella R *et al*. Clinical efficacy, tolerability and safety of a new multiple-action eyedrop in subjects with moderate to severe dry eye. *J Clin Med* 2022; 11: 6975.
14. Garofalo R, Kunnen C, Rangarajan R *et al*. Relieving the symptoms of dry eye disease: update on lubricating eye drops containing hydroxypropyl-guar. *Clin Exp Optom* 2021; 104: 826-834.
15. Guillon M, Shah S. Rationale for 24-hour management of dry eye disease: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2019; 42: 147-154.
16. Ribeiro MVMR, Barbosa FT, Ribeiro LEF *et al*. Effectiveness of using preservative-free artificial tears versus preserved lubricants for the treatment of dry eyes: a systematic review. *Arq Bras Oftalmol* 2019; 82: 436-445.
17. Essa L, Laughton D, Wolffsohn J. Can the optimum artificial tear treatment for dry eye disease be predicted from presenting signs and symptoms? *Cont Lens Anterior Eye* 2018; 41: 60-68.

QUAL É A FUNÇÃO DOS TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS PARA OLHO SECO?

Embora o presente consenso se concentre no papel das lágrimas artificiais e na sua função no tratamento terapêutico do olho seco, as principais estratégias terapêuticas não farmacológicas também foram revistas. Estas vão desde manobras de massagem e higiene das pálpebras, tratamentos mediados por dispositivos médicos, até considerações de estilo de vida e nutrição. Neste capítulo não serão mencionadas marcas ou nomes particulares de produtos comerciais, mas serão especificados os fundamentos e/ou princípios que sustentam seu uso, deixando os dados na lista de referências para que o leitor interessado possa se aprofundar no tema. Da mesma forma, vale destacar que em cada país existem aspectos regulatórios que podem ser diferentes, portanto, um dispositivo pode ser autorizado em um país, mas não em outro.

Isto não está necessariamente relacionado com a eficácia ou segurança de um dispositivo, mas está relacionado com o interesse do fabricante e/ou das empresas/distribuidores/importadores em realizar os procedimentos administrativos em cada país. Sempre antes de utilizar um procedimento terapêutico, recomenda-se verificar junto à entidade reguladora local e às entidades científico-acadêmicas que poderiam em qualquer caso endossar o uso *off-label* de um dispositivo e/ou tratamento.

A. Pálpebras, canais lacrimais e tratamentos mediados por dispositivos médicos

Introdução

Como será visto a seguir, várias dessas estratégias terapêuticas visam o cuidado das pálpebras, visto que a disfunção da glândula meibomiana (DGM) é uma das causas mais frequentes de olho

seco. Primeiramente revisaremos alguns conceitos para compreender os fundamentos terapêuticos do olho seco em relação à disfunção dessas glândulas. Em 2011, o *Workshop Internacional sobre Disfunção da Glândula Meibomiana* convocado pela *Tear Film and Ocular Surface Society* propôs uma definição da disfunção: “A disfunção é uma anomalia crônica e difusa das glândulas meibomianas, comumente caracterizada por obstrução do ducto terminal e/ou alterações qualitativas/quantitativas na secreção glandular. Isto pode levar à ruptura do filme lacrimal, sintomas de irritação ocular, inflamação clinicamente aparente e doença da superfície ocular”¹. Desde então, vários dispositivos têm sido desenvolvidos para o diagnóstico e tratamento da DGM, o que implica uma nova variedade de recursos terapêuticos que podem ser escolhidos e/ou combinados de acordo com cada paciente e dependendo da gravidade da doença. A fluidez do meibum é essencial para a drenagem eficaz das estruturas glandulares e sua distribuição na superfície ocular². Enquanto o meibum de pessoas saudáveis apresenta temperatura de transição de fase em torno de 28°C, foi observado que o meibum de pacientes com disfunção da glândula meibomiana necessita de 32°C para atingir a mesma fluidez³⁻⁴. Essa diferença na temperatura de transição equivale a consistências substancialmente diferentes do meibum em temperaturas fisiológicas nas quais as pálpebras costumam manter uma temperatura em torno de 33°C⁴⁻⁵. A diferença nas propriedades do meibum também é observada em temperaturas mais elevadas. O Meibum de indivíduos com DGM mostrou uma viscosidade semelhante a 38,5°C que o meibum de pacientes saudáveis aquecidos a 36,0°C^{4,6}. Portanto, muitos tratamentos de DGM baseiam-se no aumento da temperatura das pálpebras, pois isso reduz a visco-

sidade e facilita a secreção de meibum da estrutura glandular^{4, 7-8}. A aplicação de calor nas pálpebras favorece a fusão do meibum alterado dos pacientes com DGM e a dilatação dos orifícios glandulares, favorecendo que a secreção oleosa flua sem restrições como acontece em indivíduos saudáveis. Recentemente foi descoberto que a temperatura mínima eficaz para esta terapia é de 41,5°C⁶.

Vários métodos podem ser usados para fornecer calor e umidade às pálpebras e diluir a secreção das glândulas meibomianas: desde métodos caseiros, como aplicar toalhas ou compressas quentes nas pálpebras fechadas, até dispositivos médicos capazes de manter a temperatura adequada das pálpebras de forma padronizada e reprodutível⁹. Veremos alguns desses métodos com mais detalhes a seguir.

Compressas quentes

Em um estudo, a aplicação de uma toalha quente a 45°C por um total de pelo menos quatro minutos, com a toalha substituída por uma nova na mesma temperatura a cada dois minutos, produziu aquecimento suficiente das pálpebras para derreter o meibum em indivíduos com DGM¹⁰. Mas é provável que tal procedimento não seja reproduzível e confiável para a realização da terapia com compressas quentes por todos os pacientes em casa. Portanto, embora a aplicação de toalha quente seja o método mais simples de tratamento com compressa quente, essa abordagem não foi padronizada para o tratamento da DGM e os pacientes aplicam a toalha em momentos diferentes, em diferentes temperaturas e com diferentes graus de adesão⁹⁻¹³. Além disso, apesar da eficácia demonstrada das compressas quentes em muitos estudos clínicos, a adesão é muitas vezes fraca devido ao tempo necessário e à dificuldade de manter a temperatura da compressa por um período prolongado⁷.

Máscaras térmicas e dispositivos de ar quente úmido baseados em vapor e calor radiante

Alguns aparelhos podem ser manipulados pelos próprios pacientes em casa, utilizando o micro-ondas ou forno para aquecer as máscaras. Outros modelos são fabricados para uso em

consultório médico. Diversas máscaras foram estudadas, demonstrando sua eficácia e superioridade em relação ao uso de compressas e toalhas quentes, e há relatos de benefícios em termos de possível redução na quantidade de *Demodex folliculorum*¹⁴⁻¹⁵.

Algumas máscaras produzem calor através de uma reação térmica sustentada que fornece uma temperatura de 35° a 50°C por 10 a 30 minutos dentro de 30 a 60 segundos imediatamente após a ativação e podem ser reutilizadas¹⁶⁻¹⁹. Isso mesmo aplica também à utilização de máscaras térmicas eletrificadas, controlando a temperatura (ideal, 45°C) e o tempo de aplicação (10-15 minutos) através de um controlador digital. Alguns modelos de máscaras elétricas também oferecem a opção de calor seco ou úmido e massagem²⁰⁻²¹. A acessibilidade econômica a eles hoje é viável devido à grande quantidade de oferta no mercado online global.

Dispositivos de ar quente úmido com câmara baseados em vapor e calor radiante

Mantendo o conceito de uso de calor, foram desenvolvidos dispositivos térmicos, como coberturas térmicas para os olhos, que muitas vezes são consideradas a primeira linha de tratamento para disfunção da glândula meibomiana, procedimentos classificados no estágio I da estratégia de manejo TFOS DEWS II para disfunção leve²².

Eles exigem uso diário e conformidade para manter sua eficácia. Os óculos com câmara de umidade foram classificados no estágio 2 da estratégia TFOS DEWS II para tratamento de olho seco²³. Existem no mercado diferentes modelos de óculos com perfis de aquecimento ativo ou de calor latente para aquecer a margem palpebral, a fim de facilitar a drenagem e desobstruir os orifícios das glândulas meibomianas.

Alguns dispositivos utilizam elementos térmicos pré-aquecidos para temperar as inserções anulares umedecidas de modo que o interior dos vidros atinja 100% de umidade e a temperatura desejada de cerca de 42°C. Os óculos devem ser conectados na tomada por 15 minutos antes da aplicação para permitir que os elementos térmicos atinjam 50°C²⁴.

Os óculos permitem que os pacientes pisquem livremente, promovendo a excreção natural do meibum. Os dispositivos de aquecimento das pálpebras com câmara quente e úmida parecem ser seguros e eficazes no aumento da temperatura das pálpebras para níveis terapêuticos de maneira controlada e na melhoria dos sinais e sintomas do olho seco em estudos de curto e longo prazo. Em estudos de tratamento, os sintomas melhoraram consistentemente com 2 semanas a 3 meses de tratamento, enquanto a melhoria nos sinais clínicos variou entre os estudos, embora não esteja claro se proporcionam maior benefício do que outras terapias de aquecimento das pálpebras⁴.

Dispositivos de calor e pressão

Semelhante ao mencionado acima, alguns dispositivos utilizados para o tratamento da DGM voltados para casos moderados e graves podem simultaneamente fornecer uma combinação de calor e exercer pressão por um tempo variado, comprovadamente conseguindo uma melhora nos sintomas e estabilidade do filme lacrimal²⁵⁻²⁶. Devido à capacidade desses dispositivos de manter a melhora dos sinais e sintomas de olho seco por um longo período, eles podem ser adequados para pacientes que não aderem ao tratamento diário com compressas quentes. A maioria desses dispositivos utiliza componentes descartáveis ao final de cada sessão, o que aumenta o custo desse tipo de tratamento. Portanto, a gravidade da doença, suas características patológicas associadas, a adesão do paciente ao tratamento, os custos e possíveis efeitos adversos devem ser levados em consideração na tomada de decisão sobre qual método utilizar²²⁻²⁷.

Expressão manual das glândulas meibomianas

A expressão física das glândulas meibomianas para fins terapêuticos é um procedimento realizado em consultório há pelo menos um século, que se consegue apertando com força as pálpebras entre si ou entre um objeto rígido (como um cotonete ou uma pá metálica) na superfície

interna da pálpebra e o polegar ou outro objeto rígido na superfície externa⁹.

A quantidade de força necessária para expressar as glândulas obstruídas pode ser considerável, variável dependendo do caso, e geralmente é limitada pela dor associada²⁸. Porém, apesar da dor, vários estudos demonstraram a eficácia da expressão manual das glândulas meibomianas para o tratamento da DGM^{16-17, 24}. Recomenda-se realizar o procedimento diariamente, preferencialmente à noite e imediatamente após a aplicação de calor nas pálpebras para maior eficácia e até que a disfunção glandular seja resolvida⁹.

Higiene palpebral

Pacientes com DGM são frequentemente recomendados a praticar higiene palpebral em combinação com aplicação de calor e massagem palpebral no ambiente doméstico^{25, 29}.

Os pacientes devem ser orientados a lavar as pálpebras, principalmente ao redor dos cílios, com movimentos laterais de um dedo e água morna ou com lenços especiais para pálpebras após aplicação de compressa quente. Assim, foi comprovado que a lavagem e massagem palpebral aumentam a estabilidade do filme lacrimal em pacientes com DGM²⁹. Produtos de limpeza das pálpebras, como limpador de pálpebras e shampoo para higiene das pálpebras, melhoraram os sintomas oculares e reduziram a inflamação da superfície ocular em pacientes com blefarite ou DGM. O shampoo para higiene das pálpebras e a limpeza com pomada ocular também melhoraram a estabilidade do filme lacrimal. A limpeza com lenços umedecidos oftalmológicos também melhora o status da margem palpebral em termos de coloração da margem palpebral e expressão da glândula meibomiana²⁹. Da mesma forma, a higiene das pálpebras é considerada importante devido à associação dos ácaros *Demodex* com o DGM³⁰. A prática prolongada de higiene palpebral é necessária em indivíduos com infestação por *Demodex*, por se tratar de uma condição crônica que requer tratamento crônico; veremos no próximo capítulo que além da higiene, produtos

farmacológicos tópicos podem ser utilizados para melhorar a eficácia terapêutica¹⁴⁻¹⁵.

Sondagem intraductal

O procedimento de sondagem intraductal com microcânula é realizado em consultório e tem como objetivo abrir os orifícios da glândula e proporcionar alívio sintomático aos pacientes com DGM obstrutiva. Esse procedimento, realizado com auxílio da lâmpada de fenda, consiste na passagem de uma sonda de 2 mm diretamente no orifício de cada glândula para permitir a saída do meibum³¹. Esse procedimento é invasivo e doloroso, podendo causar algumas alterações como hemorragia palpebral, e alguns pacientes podem necessitar de repetidas sessões de tratamento³²⁻³³. A maioria dos estudos que avaliaram esse procedimento tem curtos períodos de acompanhamento e não foram comparados com outros tratamentos, como aquecimento palpebral, higiene palpebral ou expressão da glândula meibomiana. Portanto, mais estudos são necessários para confirmar a segurança e eficácia deste procedimento a médio e longo prazo³¹⁻³³.

Tampões lacrimais e canaliculares

A base deste tratamento é obstruir a drenagem lacrimal para reter as lágrimas na superfície ocular. A oclusão, que originalmente era realizada cirurgicamente por sutura e depois por cauterização puntal, foi amplamente substituída por tampões de silicone e sua eficácia no tratamento dos sinais e sintomas do olho seco foi rapidamente demonstrada³⁴. A principal indicação dos tampões lacrimais é a secura ocular moderada ou grave devido à deficiência do componente aquoso. Permitem melhorar os sinais clínicos e o estado da superfície ocular, ao mesmo tempo que reduzem o uso de substitutos lacrimais, que complementam em pacientes mal controlados³⁴. O desenvolvimento de novos materiais biocompatíveis seguidos de materiais absorvíveis melhorou consideravelmente a tolerância destes dispositivos, bem como a sua colocação. Essas melhorias ampliaram as indicações para diferentes distúrbios da superfície ocular³⁵. Contudo,

uma meta-análise criticou a heterogeneidade das metodologias utilizadas nos estudos clínicos existentes, uma vez que impediu a extração de evidências científicas confiáveis³⁶. O uso de tampões lacrimais na DGM é controverso e o número de publicações sobre o assunto é muito limitado³⁷. Com ou sem disfunção, os tampões lacrimais resultaram em disseminação mais homogênea do filme lacrimal e aumento da espessura da camada lipídica, sugerindo a possível utilidade dos tampões lacrimais em disfunções sem inflamação significativa, especialmente quando há deficiência aquosa associada³⁷. A oclusão puntal também é uma terapia adjuvante muito útil para doenças imunológicas que envolvem a superfície ocular e sua eficácia foi demonstrada no olho seco associado à síndrome de Sjögren³⁸⁻³⁹, na ceratoconjuntivite límbica superior e no envolvimento ocular da doença enxerto versus hospedeiro^{38, 40-42}. A oclusão também tem lugar no tratamento da conjuntivite cicatricial associada a doenças dermatológicas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica e penfigoide da mucosa ocular)⁴³. Contudo, a gravidade dessas doenças requer uma combinação de abordagens terapêuticas e recomenda-se não inserir os tampões até que a inflamação da superfície ocular esteja controlada⁴⁴. Os tampões lacrimais são contraindicados em pacientes com alergia ao material, casos com obstrução dos canais lacrimais, ectrópio ou infecção ocular ativa (conjuntivite, ceratite), tendo sido relatadas complicações como perda e extrusão parcial, síndrome lacrimal tóxica, granuloma, epífora, estenose puntal, irritação local, migração distal e canaliculite^{7, 13, 45}.

Luz intensa pulsada

A tecnologia de luz intensa pulsada (IPL) foi inicialmente utilizada por dermatologistas e cirurgiões plásticos para rejuvenescimento, hiperpigmentação, problemas vasculares, entre outras patologias, mas há mais de duas décadas, pacientes com rosácea tratados com luz intensa pulsada foram descritos e relataram melhora dos sintomas de olho seco. Desde então, numerosos estudos confirmaram que a terapia com luz pulsada combinada com a expressão da glândula meibomiana

pode melhorar os sintomas, as características do filme lacrimal e os sinais clínicos da DGM⁴⁶⁻⁴⁹. Os sistemas de luz intensa pulsada contêm fontes de luz de alta intensidade que emitem luz policromática e não coerente, variando do espectro visível (515 nm) ao espectro infravermelho (1200 nm). A luz é direcionada para o tecido e a estrutura alvo a absorve seletivamente, produzindo calor. Comprimentos de onda apropriados podem ser selecionados com base na absorção e profundidade de penetração da luz, e filtros específicos podem ser escolhidos, resultando em fornecimento seletivo de calor. O comprimento de onda produzido pode interagir com vários cromóforos, como a melanina (400-750 nm) e a hemoglobina (578 nm)⁴⁷. A luz intensa pulsada diminui a inflamação em pacientes com olho seco secundário à DGM, direcionando essa via por meio da lise fototérmica seletiva, que coagula telangiectasias da margem palpebral, interrompendo a liberação de marcadores inflamatórios. Seus mecanismos subjacentes podem induzir um efeito térmico, permitindo a liquefação do meibum e sua subsequente excreção. A redução dos níveis de IL-17 e IL-6 pode ter correlação significativa com a melhora dos sinais e sintomas⁴⁸. O fototipo do paciente (Fitzpatrick) deve ser avaliado para ajuste dos parâmetros^{47, 49-50}. Pacientes com pele mais clara (menor pontuação de Fitzpatrick) necessitam de mais energia do que aqueles com pele mais escura. Parâmetros como filtro, comprimento de onda, duração do pulso e fluência são selecionados dependendo do objetivo a ser alcançado. A maioria dos aparelhos, por questões de segurança, não recomenda o tratamento com luz intensa pulsada em pacientes com pele mais escura (acima de IV). Porém, novos dispositivos foram aprovados para uso no fototipo V com energia reduzida⁴⁹. Da mesma forma, antes de iniciar a sessão, toda a face do paciente deve ser examinada e as lesões pigmentadas cobertas^{46, 50}. A região a ser tratada (infraorbital e temporal) é limpa e colocados protetores oculares. O gel de ultrassom é então aplicado nas regiões infraorbital e temporal para proteger a pele e conduzir a luz, embora nem sempre o uso do gel seja necessário. Durante os flashes, tanto o médico quanto o paciente usam óculos de proteção. O

número de pulsos (normalmente 4 a 6) varia de acordo com as instruções de cada fabricante. O número de tratamentos também é um fator essencial. As evidências atuais sugerem que a eficácia da terapia com luz intensa pulsada está relacionada ao número de sessões. Cada ciclo de tratamento consiste em 3 ou 4 sessões (geralmente a cada três semanas) que podem ser seguidas por uma sessão de manutenção após 4 a 12 meses. Recomenda-se uma visita de acompanhamento seis meses após o último tratamento. Ao final de cada procedimento, a expressão manual das glândulas meibomianas pode ser realizada sob a lâmpada de fenda⁴⁹.

Um estudo prospectivo multicêntrico comparou a eficácia da luz intensa pulsada combinada com a expressão da glândula meibomiana e o calor local instantâneo combinado com a expressão para tratar a DGM. Concluiu-se que a luz intensa pulsada combinada com a expressão da glândula meibomiana foi significativamente mais eficaz do que as compressas quentes simultâneas seguidas de expressão, sugerindo que a luz pulsada realmente contribui para melhorar os sinais e sintomas da disfunção lacrimal evaporativa⁵⁰. Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia da luz intensa pulsada combinada com a expressão da glândula meibomiana concluiu que a combinação é mais segura e eficaz do que a expressão isoladamente no tratamento de pacientes com olho seco relacionado com a DGM⁵¹. Segundo a bibliografia, a luz pulsada intensa deve ser realizada nos casos de olho seco refratário às modalidades convencionais de tratamento, como higiene palpebral, uso de lubrificantes e massagem, tendo se mostrado uma opção segura nos tipos de pele I- IV quando os protocolos de segurança são seguidos corretamente, sem apresentar efeitos adversos relevantes⁴⁹⁻⁵⁰.

A maioria dos estudos mostra melhora dos sintomas e de indicadores objetivos como tempo de ruptura não invasiva da lágrima (TBUT) e espessura da camada lipídica⁵². A terapia de luz pulsada de baixa intensidade (LLLT) também foi estudada. Trata-se de um tipo de fotobiomodulação em que a luz vermelha monocromática de baixa potência é aplicada por um período mais

longo, o que promove a reparação tecidual e reduz a inflamação⁵³. Foi realizado um estudo observacional comparando o tratamento IPL sozinho com luz intensa pulsada mais tratamento com luz pulsada de baixa intensidade para avaliar a segurança e eficácia. Os resultados mostraram a eficácia objetiva e subjetiva da intensa no tratamento de pacientes com DGM, o que pode estar associado a menos inflamação palpebral e melhor qualidade do filme lacrimal após o tratamento. Concluiu-se que a luz pulsada intensa é eficaz e segura no tratamento da disfunção, e sua combinação com luz de baixa intensidade pode melhorar ainda mais a função da glândula lacrimal e a produção lacrimal, porém mais estudos são necessários para confirmar este achado⁵³.

Outros tratamentos não farmacológicos

Há mais opções sendo avaliadas para o manejo do olho seco utilizando dispositivos e/ou procedimentos diferentes dos farmacológicos, incluindo muitas das quais estão sendo atualmente consideradas como terapias alternativas, conforme descrito por Mittal⁵⁴.

Este trabalho inclui estimulação elétrica nervosa transcutânea, estimulação magnética transcraniana, terapia com células-tronco ou terapia com geleia real, bloqueios nervosos cutâneos, toxina botulínica e até mesmo acupuntura e agentes antibacterianos tópicos, como mel de Manuka, fator de crescimento nervoso, produtos ricos em plaquetas, neurotização corneana e ácidos graxos poli-insaturados. Existem também diversas opções cirúrgicas, sendo a mais tradicional a tarsorrafia, principalmente nos casos de lagofalmo com ceratopatia de exposição⁵⁵. Mesmo o uso de lentes de contato terapêuticas também pode ser um complemento em alguns estágios graves de comprometimento epitelial persistente ou nas novas aplicações que estão sendo avaliadas, principalmente em lentes de suporte escleral⁵⁶. Estas opções deverão, sem dúvida, ser atualizadas num futuro próximo. Este consenso cumpre apenas a função de informar que esta área terapêutica existe e está em clara expansão, algo que geralmente tem origem nos grandes avanços tecnológicos das últimas décadas e no impulso

que a investigação tem neste sector das ciências da visão.

B. Considerações sobre estilo de vida e ambiente local

Em 2023, a *Tear Film Ocular Surface Society* (TFOS) publicou um relatório abrangente que analisou detalhadamente a relevância e o impacto do estilo de vida e do ambiente local de uma pessoa em relação aos distúrbios da superfície ocular⁵⁷. O estilo de vida define a maneira como vivemos. Nosso modo de vida pode influenciar nosso ambiente. Este ambiente também pode influenciar o nosso modo de vida e ambos podem afetar a nossa saúde. O ambiente do nosso mundo muda devido a múltiplos fatores, mas principalmente em relação às mudanças na indústria agroalimentar global, à utilização de recursos energéticos, às novas tecnologias de construção e aos desenvolvimentos arquitetônicos, juntamente com as novas tecnologias que tendem à digitalização do nosso ambiente. Com base nessas alterações, diversos fatores têm sido implicados na síndrome do olho seco, como condições de ressecamento do ambiente, poluição do ar, nutrição, uso de dispositivos digitais, cosméticos, uso de lentes de contato, além dos efeitos que os medicamentos sistêmicos e tópicos podem ter na forma de efeitos adversos e interações^{7,58}. Cada um desses aspectos é realmente muito interessante e extenso, por isso a seguir queremos apenas citar conceitos básicos que qualquer médico deve ter em mente ao avaliar um paciente com olho seco, pois, independente da terapia farmacológica indicada, um ambiente desfavorável pode neutralizar parcial ou totalmente qualquer esforço médico. Conhecer e pensar nesses aspectos expressa que eles também são temas a serem investigados no âmbito do interrogatório médico no processo da anamnese inicial. Apenas como exemplo, é importante conhecer o ambiente de trabalho, os horários de uso dos dispositivos digitais e os aspectos relacionados à quantidade e qualidade do sono na vida de um paciente com olho seco. A tecnologia e a digitalização de conteúdos estão mudando a forma como nos relacionamos, aprendemos, trabalhamos e

nos divertimos. O uso prolongado de dispositivos digitais e telas de computador reduz significativamente a taxa de piscar e induz tensão ocular⁵⁸. A umidificação é essencial junto com o piscar ativo e deliberado. Certas atividades profissionais são perigosas, portanto, os funcionários devem tomar precauções cuidadosas contra a redução da produção de lágrimas ou o aumento da taxa de evaporação. Alguns medicamentos reduzem a produção de lágrimas, principalmente aqueles prescritos para hipertensão, depressão, isotretinoína ou anti-histamínicos⁵⁹⁻⁶⁰.

Um estudo de Morthen *et al.* concluiu que a doença do olho seco tem um impacto significativo no funcionamento do trabalho, no absenteísmo e na preocupação com a perda do emprego. Além disso, o olho seco altamente sintomático teve um impacto substancial no funcionamento profissional, comparável ao da depressão. De particular interesse é o fato de que o olho seco não diagnosticado está associado a um menor funcionamento no trabalho do que o olho seco diagnosticado com uma carga de sintomas semelhante⁶¹. O que foi discutido até agora é apenas para expressar a importância destas questões nos cuidados de saúde ocular e o seu impacto na superfície ocular e no olho seco. Realizar ações educativas com a população significam ações preventivas e terapêuticas, pois modificar qualquer aspecto do estilo de vida que seja considerado potencial fator de risco pode ser muito útil para complementar o cuidado de uma pessoa com quadro de ressecamento já estabelecido e/ou evitar que uma alteração transitória da superfície ocular em uma pessoa saudável se transforme em uma patologia crônica, o que por sua vez afeta a qualidade de vida da pessoa.

C. Dieta e complementos nutricionais

Acabamos de mencionar aspectos do estilo de vida e do ambiente de uma pessoa e como estes podem estar relacionados a distúrbios da superfície ocular que desencadeiam a patologia; mas a questão da nutrição não foi mencionada, aspecto de grande relevância que foi considerado por Markoulli *et al.* num capítulo separado do

relatório TFOS 2023 sobre o estilo de vida e o seu impacto na superfície ocular⁶². A alimentação —como ato voluntário— e a nutrição —como capacidade involuntária e fisiológica de aproveitar os nutrientes adquiridos pela alimentação— são muito relevantes no estudo e compreensão dos problemas da superfície ocular. Além disso, existe um variado e extenso grupo de produtos comerciais que buscam complementar a dieta e nutrição de uma pessoa e que não se enquadram na definição de alimentos ou medicamentos, mas são chamados de *nutracêuticos*. A seguir citaremos alguns dos conceitos conhecidos que as evidências científicas têm corroborado, juntamente com princípios de nutrição e os aspectos nutricionais mais relevantes em relação ao olho seco. Mas na realidade, cada pessoa deve ser avaliada através de estudos médicos e análises bioquímicas para conhecer qual é o nutriente ou nutrientes que devem ser estabilizados ou complementados. Nem sempre é uma deficiência de um determinado nutriente, mas geralmente um desequilíbrio entre micronutrientes gerado por múltiplas causas, incluindo distúrbios digestivos de má absorção; portanto, se isto não for investigado e gerido de forma interdisciplinar, nem uma boa nutrição nem um suplemento multivitamínico podem ser utilizados para resolver o distúrbio digestivo subjacente, como o diagnóstico e tratamento terapêutico da doença celíaca⁶³. Por ultrapassar o objetivo deste consenso, neste trabalho não são mencionadas doses, proporções ou marcas de produtos de suplementos nutricionais comerciais, com o objetivo de destacar que um suplemento nutricional não é um placebo, mas é um complemento da terapêutica para o tratamento do olho seco que deve ser indicado nos casos apropriados. Em muitos pacientes, pode ser aconselhável e necessário consultar um nutricionista.

Água

Certamente a maior parte do nosso corpo é composta de água, por isso é fácil entender que um desequilíbrio hídrico pode levar a um estado que pode afetar a produção de lágrimas, mas não está claro se beber muita água é um fator

de proteção. Na verdade, o seu excesso pode ser prejudicial, conforme concluem Nguyen *et al.* em um estudo onde avaliaram mais de 50 mil participantes e mostraram que o consumo normal de água não estava associado à diminuição do risco de ter olho seco, mas descobriram que em pessoas com maior consumo de água houve maior expressão de sintomas relacionados à secura ocular⁶⁴. Este estudo é muito interessante principalmente para incentivar o estudo deste tema, mas ao mesmo tempo é muito complexo de abordar devido à dinâmica do nosso metabolismo e ao grande número de fatores que são muito difíceis de homologar entre a população estudada, o que pode afetar as observações, como o estado metabólico de cada pessoa, algo particular e variável. Portanto, embora seja uma boa orientação médica sugerir beber bastante água, é necessário ter em mente que o excesso de água em certas pessoas pode não ser benéfico para os olhos secos, ao contrário do que poderia se pensar por sentido comum.

Ácidos graxos

Ômega-3 e ômega-6 são ácidos graxos essenciais poli-insaturados que são absorvidos pelos alimentos e estão incluídos em todas as membranas celulares do corpo; entretanto, o ômega-3 compete com o ômega-6 pela inclusão com base na ingestão alimentar⁶⁵. O ácido araquidônico —que é um dos componentes dos ácidos graxos ômega-6— é transformado em mediadores pró-inflamatórios quando estímulos externos ativam as células. Este mediador diminui quando o ômega-3 substitui o ômega-6 como resultado do aumento da ingestão de ômega-3. Este é o principal mecanismo anti-inflamatório do ômega-3 e clinicamente foi observada uma relação entre a proporção de ômega-6 para ômega-3 e a estabilidade do filme lacrimal, onde o aumento desta proporção agrava os sintomas da doença do olho seco e, além disso, os seus sinais e sintomas melhoraram com o aumento do consumo de suplementos dietéticos de ômega-3. Recomenda-se uma dose oral de 500 mg/dia de ácidos graxos ômega-3 (ácido eicosapentaenóico, ácido docosahexaenóico e ácido alfa-linolênico)

para pacientes com olho seco associado a doenças inflamatórias autoimunes sistêmicas. Há também dados de que aumentar a ingestão de ácidos graxos ômega-3 pode aumentar o risco de câncer de próstata. Na verdade, este é um aspecto que continua gerando controvérsia, como se verifica na revisão sistemática da série Cochrane publicada em 2019, que investigou o efeito dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6 e concluiu que após ter avaliado a evidência disponível naquela época, o ômega-3 tinha utilidade potencial, mas com dados inconsistentes e insuficientes⁶⁵. Isso é algo que acontece muitas vezes na ciência, principalmente em estudos complexos de realizar, pois é necessária uma grande amostra de pessoas participantes com um longo período de acompanhamento. De fato, em 2022, numa nova revisão sistemática que analisou novos estudos que incluíam apenas ensaios clínicos randomizados e controlados de mais de 1.100 casos, concluíram que havia provas suficientes —considerando a metodologia GRADE— de que a suplementação de ômega-3 melhorava os sintomas de olho seco⁶⁶. Resumidamente, a razão pela qual o ômega-3 desempenha um papel no tratamento do olho seco é devido ao seu efeito antioxidante⁶⁷.

Suplementos de vitamina D

A relevância da vitamina D na saúde está relacionada principalmente ao metabolismo ósseo; no entanto, também desempenha um papel na superfície ocular, uma vez que existem evidências suficientes que mostram que a sua deficiência estava associada a um aumento dos sintomas de olho seco, bem como a uma diminuição do tempo de ruptura lacrimal⁶⁸. Além disso, a sua suplementação com nutracêuticos foi associada à melhoria, embora seja mais complexo compreender verdadeiramente o seu mecanismo de ação detalhado, tendo-se postulado que o seu efeito benéfico seria mediado pela melhoria do sistema imunitário da superfície ocular através da inibição da secreção de citocinas pró-inflamatórias nas lágrimas e promovendo o ambiente antioxidante.

É interessante notar que esta deficiência de vitamina D e o seu impacto no olho seco também

estão contextualizados com a falta de exposição solar em atividades de trabalho ou ambientes de vida que limitam a vida ao ar livre, que é mais grave em mulheres na pós-menopausa⁶⁹⁻⁷⁰.

Vitamina A

O trabalho publicado por Faustino *et al.* realizou uma revisão muito interessante sobre a função da vitamina A no olho, destacando que sua deficiência causa uma alteração grave da superfície ocular chamada xeroftalmia⁷¹.

Nessa condição ocorre olhos extremamente secos, que além disso, e ainda hoje, também é causa de cegueira em algumas regiões do mundo, principalmente devido à desnutrição infantil e alterações no desenvolvimento do sistema visual⁷². Portanto, ao considerar o uso deste suplemento nos casos indicados, existem benefícios terapêuticos que ultrapassam o problema do olho seco, destacando ainda mais a sua relevância.

Zinco

A função deste micronutriente a nível ocular é bem estudada e está associada ao seu efeito antioxidante e principalmente protetor dos processos degenerativos da retina^{67, 73}. Sua função específica em termos de distúrbios da superfície ocular em geral e doença do olho seco ainda não está clara, embora estejam sendo estudadas formulações nutracêuticas onde é combinado com outros nutrientes⁷⁴. Atualmente não existem evidências suficientes para compreender completamente o papel do zinco no olho seco, embora possivelmente desempenhe um papel relevante na imunobiologia da superfície ocular.

Luteína e zeaxantina

Como mencionamos com o zinco, a luteína e a zeaxantina são dois micronutrientes cujo papel tem sido estudado e associado à degeneração macular relacionada à idade⁷⁵. São substâncias com efeito antioxidante, pelo que se considera precisamente que também poderão ser adequadas como complemento em formulações nutracêu-

ticas desenvolvidas especificamente para olhos secos, embora os estudos mais recentes visem investigar a sua aplicação tópica direta na superfície ocular⁷⁶⁻⁷⁸.

Microbioma intestinal

A relevância do microbioma intestinal na saúde geral é um tema atual, extenso e crescente, que inclui também o seu impacto na superfície ocular e no olho seco⁷⁹⁻⁸³.

A sua alteração pode afetar a absorção de nutrientes, mas também uma homeostase psico-neuro-imuno-endócrina, pelo que a sua compreensão e gestão são relevantes nas doenças autoimunes que provocam olho seco, como ocorre na síndrome de Sjögren e até no penfigóide das membranas mucosas. No trabalho de revisão de Muravchik este tema foi abordado de forma abrangente pensando na relevância do microbioma no contexto da oftalmologia sistémica algo que se justifica especialmente na abordagem dos problemas da superfície ocular devido à sua relação com outras alterações sistémicas e meio ambientais, como temos visto anteriormente neste trabalho⁸³.

Conceptos finais

Existem diversas opções terapêuticas que não são farmacológicas e que o oftalmologista deve conhecer, pois podem ser essenciais para o tratamento do olho seco.

Geralmente, a maioria das terapias para olho seco mediadas por dispositivos são complementares aos tratamentos farmacológicos, recomendações de estilo de vida e nutrição adequada. Tanto para o uso de dispositivos quanto para a prescrição de produtos nutracêuticos, deve-se verificar o devido registro junto aos órgãos reguladores em cada país para evitar indicação inadequada ou uso não autorizado. No caso de aparelhos autorizados em sua região, é importante seguir as instruções de uso estabelecidas pelo fabricante. No caso dos suplementos nutricionais, para a sua utilização adequada, deve ser considerada a consulta com um nutricionista para sele-

cionar a proporção adequada de nutrientes que nem sempre estão disponíveis nas formulações multivitamínicas.

Por fim, todos os mencionados são aspectos terapêuticos muito interessantes, apoiados por um grande auge de pesquisa e desenvolvimento que está gerando mudanças dinâmicas de conceitos e conhecimentos, por isso é relevante manter-se atualizado e realizar uma leitura crítica e cautelosa para identificar as evidências científicas que apoiam nossa tomada de decisão futura.

Sinopse

Informações atuais

- Existem tratamentos não farmacológicos para o olho seco que são muito úteis e complementares.
- Destacar que o cuidado das pálpebras e dos canais lacrimais pode ser realizado através de diversos dispositivos médicos.
- O ambiente, o estilo de vida, a alimentação e a possibilidade de utilização de suplementos nutricionais devem ser sempre considerados.

Necessidades futuras

- Aumentar os estudos com alto nível de evidência sobre dispositivos médicos, bem como realizar controles sobre o seu funcionamento ao longo do tempo.
- Unificar os aspectos regulatórios na América Latina sobre dispositivos médicos para o tratamento do olho seco.
- Realizar e/ou monitorar o nível de evidência de estudos sobre olho seco e produtos nutricionais, dieta, estilo de vida e meio ambiente.

Referências

1. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 1922-1929.
2. Butovich IA. Meibomian glands, meibum, and meibogenesis. *Exp Eye Res* 2017; 163: 2-16.

3. Borchman D, Foulks GN, Yappert MC *et al.* Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes with meibomian-gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 3805-3817.

4. Magno MS, Olafsson J, Beining M *et al.* Chambered warm moist air eyelid warming devices: a review. *Acta Ophthalmol* 2022; 100: 499-510.

5. Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids: a review. *Curr Eye Res* 2008; 33: 405-420.

6. Borchman D. The optimum temperature for the heat therapy for meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2019; 17: 360-364.

7. Jones L, Downie LE, Korb D *et al.* TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017; 15: 575-628.

8. Asbell PA, Stapleton FJ, Wickström K *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the clinical trials subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2065-2085.

9. Geerling G, Tauber J, Baudouin C *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 2050-2064.

10. Blackie CA, Solomon JD, Greiner JV *et al.* Inner eyelid surface temperature as a function of warm compress methodology. *Optom Vis Sci* 2008; 85: 675-683.

11. Bitton E, Lacroix Z, Léger S. In-vivo heat retention comparison of eyelid warming masks. *Cont Lens Anterior Eye* 2016; 39: 311-315.

12. Lacroix Z, Léger S, Bitton E. Ex vivo heat retention of different eyelid warming masks. *Cont Lens Anterior Eye* 2015; 38: 152-156.

13. Blackie CA, McMonnies CW, Korb DR. Warm compresses and the risks of elevated corneal temperature with massage. *Cornea* 2013; 32: e146-e149.

14. Murphy O, O'Dwyer V, Lloyd-Mckernan A. The efficacy of warm compresses in the treatment of meibomian gland dysfunction and *Demodex folliculorum* blepharitis. *Curr Eye Res* 2020; 45: 563-575.

15. Arita R, Morishige N, Shirakawa R *et al*. Effects of eyelid warming devices on tear film parameters in normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2015; 13: 321-330.
16. Lam SM, Tong L, Duan X *et al*. Longitudinal changes in tear fluid lipidome brought about by eyelid-warming treatment in a cohort of meibomian gland dysfunction. *J Lipid Res* 2014; 55: 1959-1969.
17. Sim HS, Petznick A, Collaborative Research Initiative for Meibomian Gland Dysfunction (CORIM) *et al*. A randomized, controlled treatment trial of eyelid-warming therapies in meibomian gland dysfunction. *Ophthalmol Ther* 2014; 3: 37-48.
18. Wang MTM, Jaitley Z, Lord SM, Craig JP. Comparison of self-applied heat therapy for Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 2015; 92: e321-e326.
19. Wang MTM, Gokul A, Craig JP. Temperature profiles of patient-applied eyelid warming therapies. *Cont Lens Anterior Eye* 2015; 38: 430-434.
20. Bzovey B, Ngo W. Eyelid warming devices: safety, efficacy, and place in therapy. *Clin Optom (Auckl)* 2022; 14: 133-147.
21. Vigo L, Pellegrini M, Carones F *et al*. Short-term effects of a novel eye mask producing heat and vibration for the treatment of Meibomian gland dysfunction: a pilot study. *J Ophthalmol* 2012; 2021: 1370002.
22. Wang DH, Liu XQ, Hao XJ *et al*. Effect of the meibomian gland squeezer for treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2018; 37: 1270-1278.
23. Craig JP, Nelson JD, Azar DT *et al*. TFOS DEWS II report executive summary. *Ocul Surf* 2017; 15: 802-812.
24. Doan S, Chiambaretta F, Baudouin C, ES-POIR study group. Evaluation of an eyelid warming device (Blephasteam) for the management of ocular surface diseases in France: the ESPOIR study. *J Fr Ophthalmol* 2014; 37: 763-772.
25. Gupta PK, Holland EJ, Hovanesian J *et al*. TearCare for the treatment of meibomian gland dysfunction in adult patients with dry eye disease: a masked randomized controlled trial. *Cornea* 2022; 41: 417-426.
26. Hu J, Zhu S, Liu X. Efficacy and safety of a vectored thermal pulsation system (Lipiflow®) in the treatment of meibomian gland dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022; 260: 25-39.
27. Greiner JV. Long-Term (3 year) effects of a single thermal pulsation system treatment on meibomian gland function and dry eye symptoms. *Eye Contact Lens* 2016; 42: 99-107.
28. Korb DR, Blackie CA. Meibomian gland therapeutic expression: quantifying the applied pressure and the limitation of resulting pain. *Eye Contact Lens* 2011; 37: 298-301.
30. Arita R, Fukuoka S. Non-pharmaceutical treatment options for meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Optom* 2020; 103: 742-755.
31. Gao H, Chen H, Xie HT *et al*. Changes in meibum lipid composition with ocular Demodex infestation. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10: 6.
32. Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010; 29: 1145-1152.
33. Wladis EJ. Intraductal meibomian gland probing in the management of ocular rosacea. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2012; 28: 416-418.
34. Magno M, Moschowits E, Arita R *et al*. Intraductal meibomian gland probing and its efficacy in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol* 2021; 66: 612-622.
35. Best AL, Labetoulle M, Legrand M *et al*. Punctal and canalicular plugs: indications, efficacy and safety. *J Fr Ophthalmol* 2019; 42: e95-e104.
36. Gilbard JP, Rossi SR, Azar DT, Heyda KG. Effect of punctal occlusion by Freeman silicone plug insertion on tear osmolarity in dry eye disorders. *CLAO J* 1989; 15: 216-218.
37. Ervin AM, Law A, Pucker AD. Punctal occlusion for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD006775.
38. Goto E, Tseng SCG. Kinetic analysis of tear interference images in aqueous tear deficiency dry eye before and after punctal occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 1897-1905.
39. Liu Y, Hirayama M, Cui X *et al*. Effectiveness of autologous serum eye drops combined

with punctal plugs for the treatment of Sjögren syndrome-related dry eye. *Cornea* 2015; 34: 1214-1220.

40. Sakamoto A, Kitagawa K, Tatami A. Efficacy and retention rate of two types of silicone punctal plugs in patients with and without Sjögren syndrome. *Cornea* 2004; 23: 249-254.

41. Yang HY, Fujishima H, Toda I *et al.* Lacrimal punctal occlusion for the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 80-87.

42. Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ *et al.* The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea* 2002; 21: 135-139.

43. Sivaraman KR, Jivrajka RV, Soin K *et al.* Superior limbic keratoconjunctivitis-like inflammation in patients with chronic graft-versus-host disease. *Ocul Surf* 2016; 14: 393-400.

44. Kaido M, Goto E, Dogru M, Tsubota K. Punctal occlusion in the management of chronic Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2004; 111: 895-900.

45. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J *et al.* Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 25-32.

46. Song JS, Woo IH, Eom Y, Kim HM. Five misconceptions related to punctal plugs in dry eye management. *Cornea* 2018; 37 Suppl 1: S58-S61.

47. Dell SJ. Intense pulsed light for evaporative dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 1167-1173.

48. Raulin C, Greve B, Grema H. IPL technology: a review. *Lasers Surg Med* 2003; 32: 78-87.

49. Vergés C, Salgado-Borges J, March de Ribot F. Prospective evaluation of a new intense pulsed light, thermaeye plus, in the treatment of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. *J Optom* 2021; 14: 103-113.

50. Barbosa Ribeiro B, Marta A, Ponces Ramalhão J *et al.* Pulsed light therapy in the management of dry eye disease: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 3883-3893.

51. Leng X, Shi M, Liu X *et al.* Intense pulsed light for meibomian gland dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259: 1-10.

52. Yan S, Wu Y. Efficacy and safety of intense pulsed light therapy for dry eye caused by meibomian gland dysfunction: a randomised trial. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 7857-7865.

53. Liu C, Zhou Q, Gao ZQ. Efficacy of intense pulsed light and meibomian gland expression treatments in meibomian gland dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101: e32292.

54. Marques JH, Marta A, Baptista PM *et al.* Low-level light therapy in association with intense pulsed light for meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 4003-4010.

55. Mittal R, Patel S, Galor A. Alternative therapies for dry eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2021; 32: 348-361.

56. Møller-Hansen M, Utheim TP, Heegaard S. Surgical procedures in the treatment of dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2023; 39: 692-698.

57. Chaudhary S, Ghimire D, Basu S *et al.* Contact lenses in dry eye disease and associated ocular surface disorders. *Indian J Ophthalmol* 2023; 71: 1142-1153.

58. Craig JP, Alves M, Wolffsohn JS *et al.* TFOS lifestyle report introduction: a lifestyle epidemic-ocular surface disease. *Ocul Surf* 2023; 28: 304-309.

59. Wolffsohn JS, Wang MTM, Vidal-Rohr M *et al.* Demographic and lifestyle risk factors of dry eye disease subtypes: a cross-sectional study. *Ocul Surf* 2021; 21: 58-63.

60. Verjee MA, Brissette AR, Starr CE. Dry eye disease: early recognition with guidance on management and treatment for primary care family physicians. *Ophthalmol Ther* 2020; 9: 877-888.

61. Amescua G, Akpek EK, American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Pattern Cornea and External Disease Panel *et al.* Blepharitis Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology* 2019; 126: P56-P93.

62. Morthen MK, Magno MS, Utheim TP *et al.* The work-related burden of dry eye. *Ocul Surf* 2023; 28: 30-36.

63. Markoulli M, Ahmad S, Arcot J *et al.* TFOS lifestyle: impact of nutrition on the ocular surface. *Ocul Surf* 2023; 29: 226-271.

64. Uzel MM, Citirik M, Kekilli M, Cicek P. Local ocular surface parameters in patients with

systemic celiac disease. *Eye (Lond)* 2017; 31: 1093-1098.

65. Nguyen L, Magno MS, Utheim TP *et al.* The relationship between habitual water intake and dry eye disease. *Acta Ophthalmol* 2023; 101: 65-73.

66. Downie LE, Ng SM, Lindsley KB, Akpek EK. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids for dry eye disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD011016.

67. O'Byrne C, O'Keeffe M. Omega-3 fatty acids in the management of dry eye disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol* 2022 Sep 22.

68. Rodella U, Honisch C, Gatto C *et al.* Antioxidant nutraceutical strategies in the prevention of oxidative stress related eye diseases. *Nutrients* 2023; 15: 2283.

69. Chan HN, Zhang XJ, Ling XT *et al.* Vitamin D and ocular diseases: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 4226.

70. Malik D, Garg R, Sethi S *et al.* Serum vitamin D levels and dry eye disease in postmenopausal women: a case-control study at a tertiary care center in rural Haryana. *Int J Appl Basic Med Res* 2023; 13: 83-88.

71. Gorimanipalli B, Shetty R, Sethu S, Khamar P. Vitamin D and eye: current evidence and practice guidelines. *Indian J Ophthalmol* 2023; 71: 1127-1134.

72. Faustino JF, Ribeiro-Silva A, Dalto RF *et al.* Vitamin A and the eye: an old tale for modern times. *Arq Bras Oftalmol* 2016; 79: 56-61.

73. Aghaji AE, Duke R, Aghaji UCW. Inequitable coverage of vitamin A supplementation in Nigeria and implications for childhood blindness. *BMC Public Health* 2019; 19: 282.

74. Blasiak J, Pawlowska E, Chojnacki J *et al.* Zinc and autophagy in age-related macular degeneration. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 4994.

75. Rossi GCM, Scudeller L, Bettio F, Milano G. A pilot, phase II, observational, case-con-

trol, 1-month study on asthenopia in video terminal operators without dry eye: contrast sensitivity and quality of life before and after the oral consumption of a fixed combination of zinc, l-carnitine, extract of elderberry, currant and extract of *Eleutherococcus*. *Nutrients* 2021; 13: 4449.

76. Mrowicka M, Mrowicki J, Kucharska E, Majsterek I. Lutein and zeaxanthin and their roles in age-related macular degeneration-neurodegenerative disease. *Nutrients* 2022; 14: 827.

77. Faustine G, Prijanti AR, Wibowo H. Effect of lutein on ocular goblet cell, IFN- γ , and IL-17 concentration in dry eye-induced mice model. *Cureus* 2023; 15: e42009.

78. Huang Y, Shi C, Li J. The protective effect of zeaxanthin on human limbal and conjunctival epithelial cells against UV-induced cell death and oxidative stress. *Int J Ophthalmol* 2019; 12: 369-374.

79. Chen YZ, Chen ZY, Tang YJ *et al.* Development of lutein-containing eye drops for the treatment of dry eye syndrome. *Pharmaceutics* 2021; 13: 1801.

80. Moon J, Yoon CH, Choi SH, Kim MK. Can gut microbiota affect dry eye syndrome? *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8443.

81. Thakur S, Sheppard JD. Gut microbiome and its influence on ocular surface and ocular surface diseases. *Eye Contact Lens* 2022; 48: 278-282.

82. Elhusseiny AM, Fakhari H, Bishehsari F *et al.* A gut connection in mucous membrane pemphigoid: insights into the role of the microbiome. *Ocul Surf* 2019; 17: 615-616.

83. Trujillo-Vargas CM, Schaefer L, Alam J *et al.* The gut-eye-lacrimal gland-microbiome axis in Sjögren syndrome. *Ocul Surf* 2020; 18: 335-344.

84. Muravchik J. El microbioma y el ojo: ¿es posible una oftalmología sistémica? *Oftalmol Clin Exp* 2023; 16: e222-e232.

QUAIS MECANISMOS DE AÇÃO FARMACOLÓGICA COMPLEMENTAM O TRATAMENTO DO OLHO SECO COM LUBRIFICANTES?

O manejo das doenças do olho seco é multifacetado e envolve a utilização de diversas opções terapêuticas farmacológicas. Esses tratamentos foram desenvolvidos não apenas para lubrificar o olho, mas também considerando a patologia subjacente, incluindo processo inflamatório, hiperosmolaridade e disfunção da glândula meibomiana. A seguir veremos algumas dessas linhas terapêuticas farmacológicas, além dos lubrificantes.

Agentes anti-inflamatórios

A inflamação desempenha um papel crucial no olho seco e o uso de agentes anti-inflamatórios pode ajudar a aliviar os sintomas e melhorar a estabilidade do filme lacrimal. Considera-se relevante focar na patogênese do processo inflamatório da superfície ocular e no papel dos elementos secretados pelo sistema lacrimal. A inflamação afeta grandemente a composição das lágrimas e estas lágrimas inflamadas dão origem a um processo cíclico que posteriormente conduz a um déficit de quantidade, processo que, à medida que se torna crônico, acentua a sua gravidade.

Corticosteroides

É um dos principais recursos terapêuticos anti-inflamatórios para olho seco em diferentes níveis de gravidade e existem diversas formulações, conforme avaliado na revisão sistemática de Liu *et al.* publicado em 2022¹. Ressaltamos resumidamente que para os casos de olho seco moderado a grave, o uso de corticosteroides de

superfície em gotas, preferencialmente sem conservantes, por 2 a 4 semanas —como fosfato de fluorometolona, etabonato de loteprednol, fosfato de dexametasona ou hidrocortisona— têm demonstrado grande melhora nos sintomas e nos sinais clínicos do olho seco. Mas em tratamentos longos, os corticosteroides podem produzir efeitos adversos como o desenvolvimento de cataratas e aumento da pressão intraocular, por isso são indicados apenas por curtos períodos de tempo². A hidrocortisona é recomendada para casos de olho seco grave, como a síndrome de Sjögren, embora deva-se estar atento a potenciais efeitos adversos³⁻⁴. Também pode ser considerado o uso de loteprednol, que potencialmente tem menor impacto no aumento da PIO e no desenvolvimento de catarata⁵.

Nos casos de doenças inflamatórias gerais ou autoimunes, como a síndrome de Sjögren, recomenda-se o uso de corticoide sistêmico em pulsos curtos, mas sempre sob supervisão e controle clínico¹. Geralmente, o uso de corticosteroides tópicos e/ou sistêmicos melhora os sintomas e sinais do olho seco.

Ciclosporina

A ciclosporina (CsA) é um inibidor da calcineurina que possui propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras mediadas para prevenir a ativação de linfócitos T, inibindo a produção de IL-2 e a produção de citocinas inflamatórias⁶. Extraído do que foi apresentado na revisão publicada por Tong *et al.*, a aplicação de ciclosporina tópica (0,05%) melhora os valores do teste de Schirmer, da coloração corneana com fluoresceína e aumenta

a densidade de células globosas ou caliciformes⁶. Portanto, seu uso permite aliviar sintomas e sinais da doença do olho seco em quase 50% dos pacientes, embora a aplicação desse medicamento geralmente esteja associada à irritação⁶. Um estudo comparativo do tratamento tópico do olho seco moderado a grave com CsA em duas concentrações (0,05% e 0,1%) produziu melhorias significativas em relação ao veículo na coloração com fluoresceína da córnea e nos valores de Schirmer. Além disso, a CsA a 0,05% também produziu melhorias significativas na visão turva, na necessidade de lágrimas artificiais concomitantes e na avaliação médica da resposta global ao tratamento⁷. Uma revisão sistemática da Cochrane sobre a eficácia e segurança da CsA tópica 0,05% descobriu que, apesar do uso generalizado de CsA tópica para tratar o olho seco, as evidências sobre seu efeito no desconforto ocular e os parâmetros da superfície oculares e o filme lacrimal como coloração da córnea com fluoresceína, o teste de Schirmer e o TRFL ou TBUT são inconsistentes e às vezes não mostram diferença em relação ao veículo ou às lágrimas artificiais nos estudos relatados. A CsA tópica pode aumentar o número de células caliciformes conjuntivais. Contudo, as evidências atuais não suportam que a melhoria na produção mucinosa conjuntival se traduza em melhoria dos sintomas ou parâmetros da superfície ocular e do filme lacrimal⁸.

Tacrolimus

O tacrolimus é outro agente imunomodulador 100 vezes mais potente que a CsA e pode ser utilizado topicamente no tratamento de diversas doenças da superfície ocular, incluindo a doença grave do olho seco, já que está associada à inflamação⁹. Tacrolimus 0,03% atua principalmente nos linfócitos T. O tacrolimus liga-se a uma proteína intracelular chamada proteína de ligação a FK 12 (FKBP12) e este complexo fármaco-proteína liga-se depois e inibe a enzima chamada calcineurina, que é crítica para a activação dos linfócitos T¹⁰. Normalmente, a calcineurina ativada desfosforila o fator nuclear dos linfócitos T ativados (NFAT), impedindo a produção de interleucina-2 (IL-2), uma citocina que promove

a proliferação de linfócitos T. Isto alivia a inflamação associada à doença grave do olho seco, levando a uma redução dos sintomas⁹.

Um estudo randomizado e controlado de pacientes com síndrome de Sjögren encontrou superioridade significativa do tacrolimus 0,03% na melhora do teste de Schirmer, TRFL ou TBUT, coloração da córnea com fluoresceína e coloração conjuntival com rosa bengala contra veículo¹¹.

Em outro estudo comparativo realizado em pacientes com olho seco grave, não foram demonstradas diferenças significativas nos escores do questionário OSDI, a coloração da superfície ocular (OSS-SICCA) e o teste de Schirmer, entre CsA a 0,05% e tacrolimus a 0,03%¹².

Devido ao seu alto peso molecular e hidrofobicidade, o tacrolimus 0,03% foi acoplado à goma aniônica Gellan em uma nanoformulação e a lipossomas catiônicos para melhorar seu tempo de residência e biodisponibilidade¹³⁻¹⁴.

Antagonista da integrina associada a função linfocitária do antígeno 1 (LFA-1)

A solução oftálmica Lifitegrast 5% é a primeira de uma nova classe de medicamentos denominados antagonistas da integrina, especificamente contra o LFA-1 para o tratamento dos sintomas e sinais do olho seco¹⁵.

Ao bloquear a integrina LFA-1, principal ligante da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), bloqueia a migração e a quimiotaxia de células efetoras do sistema imunológico adaptativo, principalmente linfócitos T e monócitos da corrente sanguínea para o interstício, inibindo assim sua ação inflamatória na superfície ocular em pacientes com olho seco, especialmente associado a doenças autoimunes como síndrome de Sjögren e doença do enxerto versus hospedeiro¹⁶. A eficiência e segurança do Lifitegrast para o tratamento da doença do olho seco vem sendo avaliada em diferentes estudos multicêntricos randomizados e controlados, incluindo um grande número de casos (n = 2.464) contra placebo (veículo), que incluiu o estudo original de fase 2 de Lifitegrast, três ensaios de fase 3: OPUS-1, OPUS-2 e OPUS-3, bem como um estudo de

segurança de 1 ano (SONATA). Nestes ensaios —analisados em conjunto— foi encontrada uma melhoria significativa nos sintomas e sinais de olho seco em pacientes tratados com lifitegrast versus placebo. No entanto, os dados de eficácia terapêutica a longo prazo para Lifitegrast não foram obtidos no estudo de fase 2 e OPUS-1, 2 e 3, já que estes ensaios duraram apenas 12 semanas¹⁷.

Por outro lado, uma meta-análise publicada recentemente —que avaliou a eficácia terapêutica e segurança do Lifitegrast para o tratamento do olho seco em 10 estudos: 5 estudos randomizados controlados, um estudo caso-controle e 4 estudos longitudinais ou retrospectivos (n = 3.197 participantes) e incluiu os três estudos OPUS e o SONATA— demonstraram que o Lifitegrast foi superior ao placebo, melhorando a coloração com fluoresceína da córnea, a coloração nasal com lisamina verde, o tempo de ruptura das lágrimas, a pontuação de desconforto ocular, a pontuação de olho seco e a pontuação OSDI.

No entanto, o Lifitegrast também mostrou um risco aumentado de eventos adversos oculares e não oculares durante o tratamento em geral, embora num nível leve ou moderado¹⁸.

Finalmente, a análise combinada destes estudos sobre a segurança e tolerância do Lifitegrast publicada por Nichols *et al.* demonstraram eventos adversos oculares ao tratamento em > 5% em ambos os grupos, consistindo em irritação no local da instilação (Lifitegrast 15,2%; placebo, 2,8%), reação no local da instilação (Lifitegrast, 12,3%; placebo, 2,3%) e dor no local da instilação (Lifitegrast, 9,8%; placebo, 2,1%). O efeito adverso não ocular mais comum foi disgeusia (Lifitegrast, 14,5%; placebo, 0,3%). Contudo, assim como os achados da meta-análise mencionada anteriormente, a maioria desses eventos adversos foram leves e moderados¹⁷.

Mucinas secretagogas

As mucinas secretagogas são agentes farmacológicos que facilitam a síntese e liberação de mucina, elemento integrante que determina a

estabilidade e capacidade lubrificante do filme lacrimal¹⁹. A introdução de formulações tópicas de secretagogos, que são aplicados diretamente na superfície ocular representam uma nova abordagem terapêutica para estimular a secreção aquosa e/ou de mucina. Esses agentes funcionam como receptores agonistas purinérgicos P2Y2, interagindo com receptores na superfície ocular, estimulando as células epiteliais da conjuntiva a secretarem água (como evidenciado na aplicação de solução oftálmica de diquafosol tetrassódico a 3%) e agindo nas células caliciformes da conjuntiva para produzir mucina (conforme evidenciado com a solução oftálmica de diquafosol tetrassódico 3% e a suspensão oftálmica de rebamipida 2%)¹⁹. Eles exercem um impacto benéfico na estabilização do filme lacrimal e auxiliam no processo de reparação dos danos epiteliais da córnea. O aumento da secreção lacrimal por agentes secretagogos pode ser alcançado tanto por administração local como sistêmica.

Certos agentes, como a cevimelina e a pilocarpina, estimulam a secreção de saliva e lágrimas e são particularmente benéficos nos casos de síndrome de Sjögren²⁰. A pilocarpina oral é normalmente administrada três a quatro vezes ao dia, com uma dose inicial geralmente definida em 5 mg. Embora seja adequadamente tolerado, mas sua eficácia seja insuficiente, pode-se considerar um aumento gradual da dose, chegando até 7,5 mg a 10 mg três a quatro vezes ao dia em algumas circunstâncias²⁰. É notável que a eficácia dos secretagogos orais parece ser superior no tratamento dos sintomas orais em comparação com as manifestações oculares.

Antibióticos

Macrolídeos

Em geral, os antibióticos desempenham um papel importante no tratamento da disfunção do filme lacrimal, especialmente quando a blefarite crônica e a DGM são a principal causa do olho seco. A azitromicina é um dos macrólidos que apresenta efeitos anti-inflamatórios e antibacterianos, e vários estudos relataram que o uso de

colírio de azitromicina a 1% para o tratamento da blefarite melhora a secreção da camada lipídica e a estabilidade do filme lacrimal²¹.

Tetraciclina e seus derivados

A tetraciclina e seus derivados, como doxiciclina, minociclina e limeciclina, apresentam efeitos anti-inflamatórios e bacteriostáticos²¹. Atuam diminuindo a produção de interleucina-1 alfa (IL-1 α) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e reduzem a atividade de diversas metaloproteínas de matriz, collagenases e fosfolipase A2. Têm sido utilizados com sucesso no tratamento da DGM, particularmente associada à rosácea ocular e à ulceração da córnea, em baixas doses orais (40-400 mg/dia para doxiciclina, 50-100 mg/dia para minociclina e 150-300 mg/dia para limeciclina). No entanto, em doses elevadas podem ocorrer efeitos secundários na pele e no trato gastrointestinal. Foi demonstrado que o uso desses medicamentos em baixas doses por 6 a 12 semanas reduz a inflamação e melhora a regularidade da superfície corneana, a produção lacrimal e a estabilidade do filme lacrimal²¹⁻²².

Hemoderivados

Os hemoderivados são produtos obtidos do sangue periférico ou cordão umbilical do próprio paciente (autólogo) ou de doadores (alogênico), utilizados para restauração, proliferação, vitalidade e migração do epitélio corneano e conjuntival em doenças da superfície ocular, incluindo olho seco²³⁻²⁴.

Os diferentes hemoderivados utilizados hoje na clínica e na cirurgia da superfície ocular são: soro autólogo e alogênico, soro enriquecido com plaquetas, soro rico em fatores de crescimento, lisado de plaquetas e soro de cordão umbilical²⁵. Os produtos mais utilizados como adjuvantes no tratamento do olho seco são soro e plasma autólogos ricos em fatores de crescimento. A justificativa científica para tratar ou aliviar os sintomas do olho seco com hemoderivados reside na sua composição bioquímica multifatorial que se

assemelha às lágrimas e contribui para a cura e proteção da superfície ocular.

Os benefícios terapêuticos das gotas séricas autólogas são multifatoriais e podem ser explicados pela sua composição que, assim como as lágrimas, contém hidratos de carbono, lipídios e vários eletrólitos, mas 10 vezes mais proteínas, como albumina, fibronectina e transferrina^{23, 25}. Além disso, o soro contém componentes antimicrobianos naturais, como o componente do complemento e IgG, mas menos lisozima que as lágrimas. As lágrimas e o soro fornecem vitaminas e ambos compartilham uma osmolaridade semelhante (próxima a 300 mosm/l), pois contêm níveis comparáveis de sódio e ânions e pH semelhante (próximo a 7,4)²³. Os níveis de íons potássio são cerca de cinco vezes maiores nas lágrimas do que no soro, mas os níveis de íons cálcio e fosfato são mais baixos nas lágrimas do que no soro. O tratamento com colírio de soro autólogo para olho seco foi descrito pela primeira vez em pacientes com síndrome de Sjögren²⁶. A vantagem do soro autólogo é que muitas de suas características bioquímicas — incluindo pH, conteúdo de nutrientes, vitaminas, fibronectina e fatores de crescimento, como fator de crescimento epitelial ou fator de crescimento nervoso — são semelhantes às das lágrimas humanas²⁷. Vários estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o soro e outros derivados do sangue melhoram a cicatrização de feridas no epitélio da córnea, provavelmente devido a esses fatores, e se descobriu que o soro inibe a liberação de citocinas inflamatórias e aumenta o número de células caliciformes e a expressão de mucina na conjuntiva em uma série de casos clínicos, mecanismos que se refletem clinicamente em seu perfil de segurança e eficácia²⁷⁻²⁸.

Existem pelo menos 6 estudos randomizados e controlados que investigaram a eficácia do soro autólogo no tratamento do olho seco grave. Esses estudos relatam melhora significativa dos sintomas e sinais (tempo de ruptura da lágrima, coloração da córnea com fluoresceína e citologia de impressão conjuntival) após tratamento com soro autólogo acompanhado ou não de substitutos lacrimais. Um estudo randomizado e cruzado de pacientes com olho seco grave, atribuindo terapia

com soro autólogo por 3 meses versus terapia convencional, encontrou melhora significativa nos sintomas e na citologia de impressão após tratamento com soro²⁹. Dois outros estudos cruzados recentes sobre olho seco grave relataram uma maior diminuição na pontuação de sintomas no grupo de soro autólogo em comparação com o grupo controle tratado com substitutos lacrimais. Entretanto, apenas um estudo relatou melhora significativa no TRFL no grupo soro³⁰⁻³¹.

Ácidos graxos essenciais

No capítulo anterior vimos os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6 em relação à nutrição e ao olho seco, considerando sua administração oral como suplementos em produtos chamados nutracêuticos. Mas veremos a seguir que existem desenvolvimentos farmacológicos de formulações oculares tópicas, como colírios de ômega-3, que podem ter o benefício potencial de melhorar a inflamação ocular na doença do olho seco, mas ainda estão sob investigação³².

Vareniclina

A neuroativação farmacológica do reflexo nasolacrimal para melhorar a produção endógena do filme lacrimal apresenta uma estratégia terapêutica inovadora para o tratamento da doença do olho seco. A formulação intranasal de vareniclina, um agonista do receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) solúvel em água e de moléculas pequenas, obteve aprovação nos Estados Unidos para o tratamento da doença do olho seco³³. O mecanismo específico subjacente à eficácia da vareniclina intranasal no tratamento do olho seco ainda não foi determinado. Entretanto, postula-se que esse benefício terapêutico decorre da ligação da vareniclina aos nAChRs, resultando em atividade agonista nas terminações nervosas sensoriais do trigêmeo localizadas na cavidade nasal anterior³³. Acredita-se que a ativação subsequente do reflexo nasolacrimal/via parassimpática trigeminal (NLR/TPP) estimula a secreção endógena do filme lacrimal.

Três estudos randomizados controlados com um total de 1.063 pacientes com olho seco incluídos analisaram até o momento a eficácia e segurança do spray nasal de vareniclina, ONSET-1 e 2 e MYSTIC³⁴⁻³⁶.

Uma meta-análise realizada sobre a eficácia e segurança do spray nasal de vareniclina para o tratamento do olho seco, que incluiu os três ensaios acima mencionados, concluiu que todos os três estudos tinham um baixo risco de viés e que o tratamento com vareniclina versus controles (veículo) mostrou um aumento estatisticamente significativo na alteração média na pontuação de Schirmer, comparando a visita inicial com a visita final (dia 28).

A análise agrupada não encontrou diferenças significativas entre os efeitos colaterais oculares e nasais devido à terapia entre os grupos experimental e controle. Entretanto, a vareniclina teve efeito significativo no desenvolvimento de efeitos adversos relacionados à cavidade nasal (tosse e irritação na garganta)³⁷.

Mucolíticos

As mucinas são proteínas grandes e fortemente glicosiladas, responsáveis pelas propriedades gelatinosas do muco. Quando essas proteínas se emaranham, formam uma substância espessa e pegajosa que pode ser difícil de remover. Os mucolíticos diluem ou soltam o muco, quebrando sua estrutura química molecular, reduzindo assim sua viscosidade. A N-acetilcisteína (NAC), conhecida por suas propriedades mucolíticas, tem demonstrado eficácia em casos específicos de síndrome do olho seco, embora seu uso neste contexto não seja tão estendido³⁸. A aplicação para olho seco grave, particularmente acompanhado por secreção mucóide abundante ou formação de filamentos da córnea, geralmente requer a preparação de NAC em uma solução tópica, uma vez que não está disponível comercialmente como colírio. As concentrações comumente utilizadas variam entre 5% e 10%³⁸. Em certos casos de olho seco, especialmente na síndrome de Sjögren, o filme lacrimal pode apresentar espessura e viscosidade anormais devido à superprodução de componentes específicos. O

NAC ajuda a romper esse filme lacrimal anormal, incentivando assim a produção e distribuição de uma lágrima mais normal. Além disso, as propriedades antioxidantes do NAC permitem neutralizar os radicais livres de oxigênio prejudiciais, o que pode reduzir a inflamação e melhorar a saúde do filme lacrimal. Pesquisas preliminares sugerem que o NAC pode ajudar a estimular a produção de lágrimas, embora esta afirmação exija validação adicional. Apesar destes benefícios promissores, a N-acetilcisteína geralmente não é considerada uma opção de tratamento primária para a síndrome do olho seco, principalmente devido à sua falta de disponibilidade numa forma comercialmente conveniente e aos seus potenciais efeitos secundários, incluindo irritação ocular. Seu uso mais frequente é no tratamento paliativo da ceratite filamentosa, possível complicação da doença do olho seco³⁸, embora existam desenvolvimentos que o ligam à quitosana (chitosan) e os resultados experimentais sejam encorajadores³⁸⁻³⁹.

Outra desvantagem que o NAC apresenta é a sua instabilidade e labilidade à temperatura ambiente, por isso deve ser mantido refrigerado por um curto período (aproximadamente 7 a 10 dias) antes de desnaturar e perder suas propriedades antimucolíticas.

Hormônios

Insulina

A insulina humana, conhecida principalmente pelo seu papel na regulação do metabolismo da glicose, possui atividades biológicas adicionais que podem ser benéficas para a saúde ocular. Os receptores de insulina estão presentes na superfície ocular, incluindo córnea, conjuntiva e glândula lacrimal, indicando a possível participação da insulina na manutenção da homeostase ocular, o que foi avaliado em diversos estudos que destacaram as propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e cicatrizantes da insulina, tornando-a uma candidata promissora à terapia do olho seco⁴⁰.

A alta concentração de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), que é uma das neurotrofinas mais poderosas que estimula a regeneração epitelial, é muito útil em pacientes que

sofrem de olho seco, especialmente aquele associado à ceratopatia neurotrófica e defeitos epiteliais persistentes.

Uma série retrospectiva onde a insulina tópica foi usada *off-label* para pacientes com olho seco mostrou resultados promissores em pacientes com dano epitelial da córnea refratário ao tratamento convencional⁴⁰⁻⁴¹.

Sistemas de administração oftálmica à base de insulina

Para aproveitar o potencial terapêutico da insulina na síndrome do olho seco, vários sistemas de administração oftálmica estão sendo investigados⁴²⁻⁴³. Esses sistemas buscam melhorar a biodisponibilidade, estabilidade e duração de ação da insulina na superfície ocular. Algumas abordagens notáveis incluem nanopartículas, lipossomas, sistemas de gel e lentes de contato⁴³. Mas são necessárias mais pesquisas para estabelecer a segurança, a eficácia e os efeitos a longo prazo das terapias à base de insulina para a síndrome do olho seco. São necessários ensaios clínicos para avaliar a dose, frequência e duração ideais do tratamento. Além disso, possíveis interações e sinergias entre a insulina e outros tratamentos existentes para o olho seco devem ser exploradas, a fim de determinar as melhores combinações terapêuticas⁴⁴.

Hormônios sexuais

Os hormônios sexuais sistêmicos, especialmente o estrogênio e o andrógeno, desempenham um papel na saúde dos tecidos da superfície ocular e na produção de lágrimas, o que pode ter implicações no tratamento da doença do olho seco⁴⁵⁻⁴⁶. Os tratamentos atuais para o olho seco concentram-se principalmente na suplementação lacrimal e no controle da inflamação, embora o papel dos hormônios sexuais na manutenção da homeostase da superfície ocular sugira um possível lugar para seu uso no tratamento desta anomalia⁴⁵.

Colírios de andrógenos

Os hormônios androgênicos, especificamente a testosterona, têm uma relação conhecida com a saúde das glândulas meibomianas, que secretam a camada lipídica do filme lacrimal essencial para evitar a evaporação das lágrimas⁴⁵.

A disfunção destas glândulas, frequentemente relacionada com a deficiência de androgênios, é uma causa proeminente da doença do olho seco evaporativo⁴⁶. Dada esta relação, a aplicação tópica de andrógenos tem sido explorada como uma terapia potencial para o olho seco. Em estudos iniciais, os andrógenos tópicos mostraram-se promissores na mitigação dos sintomas da doença do olho seco, restaurando a camada lipídica do filme lacrimal⁴⁷.

Ao aumentar a produção lipídica, os andrógenos tópicos podem melhorar a estabilidade do filme lacrimal e reduzir a evaporação da lágrima, proporcionando assim alívio dos sintomas de olho seco. Uma revisão sistemática utilizando o sistema Cochrane de estudos clínicos sobre a eficácia e segurança do uso de andrógenos no tratamento do olho seco incluiu 7 estudos nos quais os andrógenos foram aplicados topicamente através de colírios ou sistemicamente por via oral ou transdérmica.

A maioria dos estudos mostrou que os andrógenos melhoraram efetivamente os sintomas relacionados ao olho seco e aumentaram a secreção lacrimal. Além disso, homens idosos e mulheres na perimenopausa com níveis mais baixos de andrógenos circulantes responderam melhor à terapia. Entretanto, um estudo envolvendo pacientes com síndrome de Sjögren não mostrou melhora no grupo terapêutico em comparação ao controle (placebo) ou ao basal. Os efeitos adversos também foram comuns, mas foram limitados a problemas leves de pele. Esta meta-análise concluiu que a terapia androgênica é uma alternativa potencial para a doença do olho seco, especialmente para pessoas com deficiência primária de androgênio, e sua aplicação em curto prazo é relativamente segura⁴⁸. Porém, com base no que foi revisado para o desenvolvimento deste trabalho, podemos expressar que mais pesquisas sobre o tema são necessárias porque, por exemplo, ainda não são completamente compreendidos os mecanismos específicos de como os andrógenos tópicos poderiam ajudar no tratamento da doença do olho seco. Além disso, são necessários ensaios clínicos maiores e mais abrangentes para confirmar a segurança e eficácia desta abordagem, incluindo a com-

preensão dos potenciais efeitos secundários e o estabelecimento das melhores doses e regimes de aplicação⁴⁹⁻⁵¹.

Colírios de estrogênios

A relação entre estrogênio e doença do olho seco é mais complexa e ainda não totalmente compreendida, embora tenha sido associada a níveis sistêmicos de estrogênio, especialmente quando elevados como na terapia de reposição hormonal na pós-menopausa, com risco aumentado de olho seco⁴⁶. O estrogênio parece afetar as glândulas lacrimais produtoras de lágrimas e as glândulas meibomianas produtoras de lipídios, ambos componentes essenciais de um filme lacrimal saudável.

Dada a complexidade desta relação, o uso de estrogênio tópico no tratamento da doença do olho seco requer uma exploração cautelosa. O impacto da aplicação direta de estrogênio na superfície ocular ainda não é totalmente compreendido e as pesquisas até agora produziram resultados mistos.

Apenas uma série retrospectiva —não comparativa e intervencionista— do uso sistêmico de uma combinação de estrogênio esterificado e metiltestosterona como terapia de reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa mostrou alguma eficácia em diversas etiologias de olho seco⁵². Outra série comparativa de mulheres na menopausa (n = 88) tratadas com combinação de estrogênio oral e acetato de medroxi-progesterona contra um grupo controle sem terapia mostrou melhora no teste de Schirmer apenas em mulheres tratadas com menos de 50 anos de idade, sem alteração no TRFL entre o hormônio grupo substituição e controle sem tratamento⁵³.

Por fim, uma revisão sistemática e meta-análise sobre reposição hormonal estrogênica para o tratamento do olho seco na menopausa não encontrou evidências suficientes de melhora na produção de lágrimas e na TRFL com a referida terapia⁵⁴. Portanto, embora o estrogênio tópico possa teoricamente ajudar a modular a saúde da superfície ocular e do filme lacrimal, a sua utilização como tratamento para a doença do olho seco ainda não está estabelecida. Mais pesquisas são necessárias

para compreender completamente o potencial papel terapêutico do estrogênio tópico e avaliar seu perfil de segurança.

Colírios de progesterona

A possível utilização da progesterona no tratamento da doença do olho seco baseia-se nas suas conhecidas propriedades anti-inflamatórias^{45,55}. A inflamação é um fator chave nesta doença: danifica a superfície ocular e perturba a estabilidade do filme lacrimal. Os colírios de progesterona podem, portanto, oferecer uma forma de suprimir esta inflamação e proporcionar alívio dos sintomas de olho seco⁵⁵. Contudo, tal como acontece com os outros hormônios discutidos, a utilização de progesterona tópica no tratamento do olho seco permanece em grande parte teórica. Há pesquisas limitadas sobre seus possíveis benefícios, eficácia ou segurança neste contexto.

Em um estudo randomizado, controlado, duplo-cego e de grupos paralelos com 42 mulheres na pós-menopausa que apresentavam síndrome do olho seco e não tomavam nenhum medicamento, elas foram divididas em dois grupos. O grupo experimental foi composto por 21 pacientes que receberam 17 β -estradiol transdérmico (50 mg/dia) e acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/dia) continuamente durante três meses, e o grupo controle foi composto por 21 pacientes que receberam placebo por via transdérmica e oral. Embora o grupo de tratamento hormonal tenha relatado melhora nos sintomas de olho seco, essa diferença não foi estatisticamente significativa em comparação ao grupo controle, concluindo que não há evidências de que o tratamento combinado de medroxiprogesterona tópica e estradiol transdérmico seja eficaz no olho seco⁵⁶. São necessários ensaios clínicos robustos adicionais para explorar estas questões e determinar se as gotas de progesterona podem fornecer um tratamento seguro e eficaz para a doença do olho seco.

Agentes antiparasitários: ivermectina

A ivermectina oral é um agente antiparasitário tradicionalmente utilizado para tratar diversas infecções parasitárias, incluindo oncocercose

(cegueira dos rios), estrogiloidíase e sarna⁵⁷. A droga atua ligando-se seletiva e fortemente aos canais de íons de cloreto regulados pelo glutamato, que estão presentes nas células nervosas e musculares dos invertebrados. Isto provoca um aumento na permeabilidade da membrana celular aos íons cloreto e resulta na hiperpolarização da célula nervosa ou muscular, levando à paralisia e morte do parasita⁵⁸. No contexto da demodicose ocular, a ivermectina oral tem demonstrado ser uma opção de tratamento eficaz. Holzschuh *et al.* realizaram um estudo no qual pacientes com demodicose ocular foram tratados com dose única de ivermectina oral (200 μ g/kg)⁵⁹. Os autores relataram uma redução significativa na contagem de ácaros e melhora nos sintomas de desconforto ocular após duas semanas de tratamento. Apesar desses resultados promissores, é importante observar que a ivermectina oral não é recomendada como tratamento de primeira linha devido aos potenciais efeitos colaterais sistêmicos que podem incluir tontura, prurido, náusea ou diarreia, embora esses efeitos adversos sejam geralmente leves e transitórios⁵⁹.

Além disso, devido à sua natureza sistêmica, a ivermectina oral tem a vantagem de poder atingir ácaros residentes em áreas de difícil acesso com tratamentos tópicos, como as partes profundas dos folículos pilosos⁶⁰. Embora seja normalmente considerada para casos em que os tratamentos tópicos falharam ou quando a infestação é grave, foi recentemente relatada uma extensa série de casos tratados com pomada tópica de ivermectina, onde a eficácia e segurança foram comprovadas em mais de 4.300 olhos e com casos de cinco anos de acompanhamento⁶¹. Mas estes dados promissores provêm de um único estudo e de uma formulação composta, pelo que, apesar destes benefícios, são necessárias mais pesquisas para compreender o regime de dosagem ideal para a ivermectina oral no tratamento da demodicose ocular e explorar possíveis mecanismos de resistência dos ácaros *Demodex*.

Conceitos finais

O tratamento abrangente da doença do olho seco vai além da simples lubrificação da superfí-

cie ocular e se estende ao tratamento da fisiopatologia multifacetada da doença. As estratégias terapêuticas incluem agentes anti-inflamatórios, como corticosteroides, ciclosporina, tacrolimus e antagonistas de LFA-1, que aliviam a inflamação ocular e melhoram a estabilidade do filme lacrimal. Antibióticos como macrolídeos e tetraciclina são benéficos em casos de blefarite crônica e infecções bacterianas, enquanto as lágrimas autólogas, com o seu conteúdo de nutrientes e fatores de crescimento, ajudam em casos graves, apoiando a saúde da córnea. Suplementos de ácidos graxos, como ômega-3, também ajudam a reduzir a inflamação e a melhorar os sintomas da doença do olho seco. Além disso, neuroativadores como a vareniclina oferecem uma estratégia inovadora ao melhorar a produção endógena de filme lacrimal.

Em segundo lugar, os secretagogos de mucina surgiram como novos agentes terapêuticos, estimulando a secreção de mucina que fortalece a estabilidade do filme lacrimal e auxilia na reparação de danos na córnea. Mucolíticos como a N-acetilcisteína também desempenham um papel no tratamento da doença do olho seco, reduzindo a viscosidade do filme lacrimal anormal —frequentemente associado à síndrome de Sjögren— incentivando assim a produção de lágrimas mais saudáveis.

Embora a sua falta de disponibilidade numa forma conveniente e os possíveis efeitos secundários limitem a sua utilização generalizada, os seus atributos antioxidantes oferecem benefícios significativos. Em resumo, o manejo do olho seco é um processo complexo que requer uma variedade de intervenções farmacológicas direcionadas a vários aspectos da fisiopatologia da doença, e essas estratégias de tratamento complementam o tratamento do olho seco além da lubrificação.

Sinopse

Informações atuais

- Existem diferentes medicamentos com múltiplos mecanismos de ação que são relevantes para o tratamento da doença do olho seco.
- É importante saber quais são os mais indicados em cada caso e decidir sua indicação, considerando também seus efeitos indesejados.
- Avaliar a utilização de novos produtos (tópicos e sistêmicos) ou novos usos de produtos existentes; ser cauteloso na ausência de evidências científicas.

Necessidades futuras

- Desenvolver maior experiência clínica com novas opções de imunomoduladores, secretagogos e fatores de crescimento tópicos.
- Incluir o impacto econômico e a opinião-satisfação dos pacientes em estudos que avaliem novos produtos farmacológicos.

Referências

- Liu SH, Saldanha IJ, Abraham AG *et al.* Topical corticosteroids for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 10: CD015070.
- Cutolo CA, Barabino S, Bonzano C, Traverso CE. The use of topical corticosteroids for treatment of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 27 :266-275.
- Prinz J, Maffulli N, Fuest M *et al.* Efficacy of topical administration of corticosteroids for the management of dry eye disease: systematic review and meta-analysis. *Life (Basel)* 2022; 12: 1932.
- Fondi K, Miháltz K, Vécsei-Marlovits PV. Efficacy of topical hydrocortisone in combination with topical ciclosporin A for the treatment of dry eye disease in patients with Sjögren syndrome. *J Ophthalmol* 2021; 2021: 7584370.
- Beckman K, Katz J, Majmudar P, Rostov A. Loteprednol etabonate for the treatment of dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020; 36: 497-511.
- Tong L, Sun CC, Yoon KC *et al.* Cyclosporine anionic and cationic ophthalmic emulsions in dry eye disease: a literature review. *Ocul Immunol Inflamm* 2021; 29: 1606-1615.
- Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the

efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease: CsA Phase 3 Study Group. *Ophthalmology* 2000; 107: 631-639 [corrección en: *Ophthalmology* 2000; 107: 1220].

8. de Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, Akpek EK. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD010051.

9. Chen X, Wu J, Lin X *et al.* Tacrolimus loaded cationic liposomes for dry eye treatment. *Front Pharmacol* 2022; 13: 838168.

10. Wang Q, Wu Z, Wang F *et al.* Tacrolimus-loaded cationic nanoemulsion in-situ gel system: in-vitro characterization and performance in a dry-eye rabbit model. *J Pharm Sci* 2023; 112: 2790-2798.

11. Moscovici BK, Holzchuh R, Sakasse-gawa-Naves FE *et al.* Treatment of Sjögren's syndrome dry eye using 0.03% tacrolimus eye drop: prospective double-blind randomized study. *Cont Lens Anterior Eye* 2015; 38: 373-378.

12. Moawad P, Shamma R, Hassanein D *et al.* Evaluation of the effect of topical tacrolimus 0.03% versus cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye secondary to Sjogren syndrome. *Eur J Ophthalmol* 2022; 32: 673-679.

13. Modi D, Nirmal J, Warsi MH *et al.* Formulation and development of tacrolimus-gellan gum nanoformulation for treatment of dry eye disease. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2022; 211: 112255.

14. Chen X, Wu J, Lin X *et al.* Tacrolimus loaded cationic liposomes for dry eye treatment. *Front Pharmacol* 2022; 13: 838168.

15. Du G, Du W, An Y *et al.* Design, synthesis, and LFA-1/ICAM-1 antagonist activity evaluation of lifitegrast analogues. *Med Chem Res* 2022; 31: 555-579.

16. Haber SL, Benson V, Buckway CJ *et al.* Lifitegrast: a novel drug for patients with dry eye disease. *Ther Adv Ophthalmol* 2019; 11: 2515841419870366.

17. Nichols KK, Donnenfeld ED, Karpecki PM *et al.* Safety and tolerability of lifitegrast ophthalmic solution 5.0%: pooled analysis of five randomized controlled trials in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* 2019; 29: 394-401.

18. Li JX, Tsai YY, Lai CT *et al.* Lifitegrast ophthalmic solution 5% is a safe and efficient eye-drop for dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2022; 11: 5014.

19. Shimazaki J, Seika D, Saga M *et al.* A prospective, randomized trial of two mucin secretagogues for the treatment of dry eye syndrome in office workers. *Sci Rep* 2017; 7: 15210.

20. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group *et al.* EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 3-18.

21. Schlatter A, Hommer N, Kallab M *et al.* Effect of treatment with topical azithromycin or oral doxycycline on tear film thickness in patients with meibomian gland dysfunction: a randomized controlled trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 2023; 39: 371-378.

22. Vernhardsdottir RR, Magno MS, Hynnekleiv L *et al.* Antibiotic treatment for dry eye disease related to meibomian gland dysfunction and blepharitis: a review. *Ocul Surf* 2022; 26: 211-221.

23. De Pascale MR, Lanza M, Sommese L, Napoli C. Human Serum eye drops in eye alterations: an insight and a critical analysis. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 396410.

24. Tovar AA, White IA, Sabater AL. Use of acellular umbilical cord-derived tissues in corneal and ocular surface diseases. *Medicines (Basel)* 2021; 8: 12.

25. Giannaccare G, Versura P, Buzzi M *et al.* Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases. *Transfus Apher Sci* 2017; 56: 595-604.

26. Fox RI, Chan R, Michelson JB *et al.* Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 459-461.

27. Pan Q, Angelina A, Marrone M *et al.* Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD009327.

28. Quan NG, Leslie L, Li T. Autologous serum eye drops for dry eye: systematic review. *Optom Vis Sci* 2023; 100: 564-571.

29. Bernabei F, Roda M, Buzzi M *et al.* Blood-based treatments for severe dry eye di-

sease: the need of a consensus. *J Clin Med* 2019; 8: 1478.

30. Urzua CA, Vasquez DH, Huidobro A *et al.* Randomized double-blind clinical trial of autologous serum versus artificial tears in dry eye syndrome. *Curr Eye Res* 2012; 37: 684-688.

31. Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 619-626.

32. Paik B, Tong L. Topical Omega-3 fatty acids eyedrops in the treatment of dry eye and ocular surface disease: a systematic review. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 13156.

33. Frampton JE. Varenicline solution nasal spray: a review in dry eye disease. *Drugs* 2022; 82: 1481-1488.

34. Wirta D, Torkildsen GL, Boehmer B *et al.* ONSET-1 phase 2b randomized trial to evaluate the safety and efficacy of OC-01 (varenicline solution) nasal spray on signs and symptoms of dry eye disease. *Cornea* 2022; 41: 1207-1216.

35. Wirta D, Vollmer P, Paauw J *et al.* Efficacy and safety of OC-01 (varenicline solution) nasal spray on signs and symptoms of dry eye disease: the ONSET-2 phase 3 randomized trial. *Ophthalmology* 2022; 129: 379-387.

36. Quiroz-Mercado H, Hernández-Quintela E, Chiu KH *et al.* A phase II randomized trial to evaluate the long-term (12-week) efficacy and safety of OC-01 (varenicline solution) nasal spray for dry eye disease: the MYSTIC study. *Ocul Surf* 2022; 24: 15-21.

37. Bashrahil B, Taher N, Alzahrani Z *et al.* The efficacy and safety of varenicline nasal spray for the management of dry eye signs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol* 2023; 23: 319.

38. Eghtedari Y, Oh LJ, Girolamo ND, Watson SL. The role of topical N-acetylcysteine in ocular therapeutics. *Surv Ophthalmol* 2022; 67: 608-622.

39. Nepp J, Knoetzel W, Prinz A *et al.* Management of moderate-to-severe dry eye disease using chitosan-N-acetylcysteine (Lacrimera®) eye drops: a retrospective case series. *Int Ophthalmol* 2020; 40: 1547-1552.

40. Burgos-Blasco B, Diaz-Valle D, Rego-Lorca D *et al.* Topical insulin, a novel corneal epithelial regeneration agent in dry eye disease. *Eur J Ophthalmol* 2023; 9: 11206721231206790.

41. Supalaset S, Tananuvat N, Pongsatha S *et al.* A randomized controlled double-masked study of transdermal androgen in dry eye patients associated with androgen deficiency. *Am J Ophthalmol* 2019; 197: 136-144.

42. Cruz-Cazarim ELC, Cazarim MS, Ogunjimi AT *et al.* Prospective insulin-based ophthalmic delivery systems for the treatment of dry eye syndrome and corneal injuries. *Eur J Pharm Biopharm* 2019; 140: 1-10.

43. Xiong X, Jiang H, Liao Y *et al.* Liposome-trimethyl chitosan nanoparticles codeliver insulin and siVEGF to treat corneal alkali burns by inhibiting ferroptosis. *Bioeng Transl Med* 2023; 8: e10499.

44. Jaworski M, Lorenc A, Leszczyński R, Mrukwa-Kominek E. Topical insulin in neurotrophic keratopathy: a review of current understanding of the mechanism of action and therapeutic approach. *Pharmaceutics* 2023; 16: 15.

45. Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P *et al.* TFOS DEWS II sex, gender, and hormones report. *Ocul Surf* 2017; 15: 284-333.

46. Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, Dana MR. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA* 2001; 286: 2114-2119.

47. Wickham LA, Gao J, Toda I *et al.* Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78: 146-153.

48. Wang L, Deng Y. The applications of androgen in the treatment of dry eye disease: a systematic review of clinical studies. *Endocr J* 2020; 67: 893-902.

49. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE *et al.* Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 211-222.

50. Nanavaty MA, Long M, Malhotra R. Transdermal androgen patches in evaporative dry eye syndrome with androgen deficiency: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 567-569.

51. Azcarate PM, Venincasa VD, Feuer W *et al.* Androgen deficiency and dry eye syndrome in

the aging male. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 5046-5053.

52. Scott G, Yiu SC, Wasilewski D *et al.* Combined esterified estrogen and methyltestosterone treatment for dry eye syndrome in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 1109-1110.

53. Feng Y, Feng G, Peng S, Li H. The effects of hormone replacement therapy on dry eye syndromes evaluated by Schirmer test depend on patient age. *Cont Lens Anterior Eye* 2016; 39: 124-127.

54. Dang A, Nayeni M, Mather R, Malvankar-Mehta MS. Hormone replacement therapy for dry eye disease patients: systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2020; 55: 3-11.

55. Alambiaga-Caravaca AM, González Iglesias LG, Rodilla V *et al.* Biodistribution of progesterone in the eye after topical ocular Administration via drops or inserts. *Int J Pharm* 2023; 630: 122453.

56. Piwkumsribonruang N, Somboonporn W, Luanratanakorn P *et al.* Effectiveness of hor-

monine therapy for treating dry eye syndrome in postmenopausal women: a randomized trial. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 647-652.

57. Omura S. Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 91-98.

58. Cully DF, Vassilatis DK, Liu *et al.* Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1994; 371: 707-711.

59. Holzchuh FG, Hida RY, Moscovici BK *et al.* Clinical treatment of ocular Demodex folliculorum by systemic ivermectin. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 1030.e1-1034.e1.

60. Navel V, Mulliez A, Benoist d'Azy C *et al.* Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2019; 17: 655-669.

61. Valvecchia F, Greco L, Perrone F *et al.* Topical ivermectin ointment treatment of Demodex blepharitis: a 6-year retrospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2023; doi:10.1007/s00417-023-06281-0.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÊUTICO LUBOS

Depois de terem revisto as evidências científicas em relação às perguntas 1 a 10 e depois de terem discutido os diferentes temas, os painelistas do LUBOS obtiveram consenso para construir e contribuir para a comunidade de pares com conceitos que são orientados para a praticidade da prática clínica diária do oftalmologista da América Latina, esperando que este material possa ser avaliado para sua possível inclusão e adaptação em outras regiões do mundo.

Finalmente, os produtos LUBOS elaborados após o desenvolvimento deste consenso estão resumidos abaixo:

1. Definição LUBOS de olho seco.
2. Algoritmo de diagnóstico LUBOS.
3. Níveis de gravidade LUBOS.
4. Algoritmo terapêutico de olho seco LUBOS.

1. Definição LUBOS de olho seco

Seguem abaixo os enunciados da definição do LUBOS que nos permitem compreender e pensar a doença do olho seco no contexto atual, como uma patologia multifatorial complexa que está relacionada e influenciada tanto pelo resto do nosso corpo quanto pelo estilo de vida e meio ambiente.

DEFINIÇÃO DO LUBOS

- O olho seco é uma doença multifatorial que afeta a superfície ocular e se caracteriza por uma alteração na homeostase do filme lacrimal.
- Pode ter origem evaporativa, hipossecretora ou mista.

- É acompanhada por vários graus de sintomas e/ou sinais oculares e visuais, onde a instabilidade do filme lacrimal e fatores como hiperosmolaridade, inflamação, dano tecidual e anormalidades neurossensoriais desempenham um papel importante na sua etiopatogenia.
- O estilo de vida e as condições ambientais são elementos que desencadeiam ou agravam a doença.

2. Algoritmo diagnóstico LUBOS

O grupo LUBOS desenvolveu um algoritmo de diagnóstico com o objetivo de fornecer à comunidade de pares uma ferramenta prática para identificar pessoas com olho seco. Existem quatro métodos que precisamos aplicar (fig. 1).

a. A história clínica

É a primeira etapa para adquirir e registrar informações relevantes, onde devem ser investigados os fatores de risco para olho seco por meio da anamnese, lembrando, por exemplo, a importância de perguntar sobre antecedentes médicos e uso de medicamentos, bem como sobre estilo de vida e alimentação do paciente.

b. Questionário

Este ponto consiste na utilização de uma ferramenta psicométrica que permite obter informações relevantes sobre a percepção do paciente. Como mencionamos anteriormente, devem ser

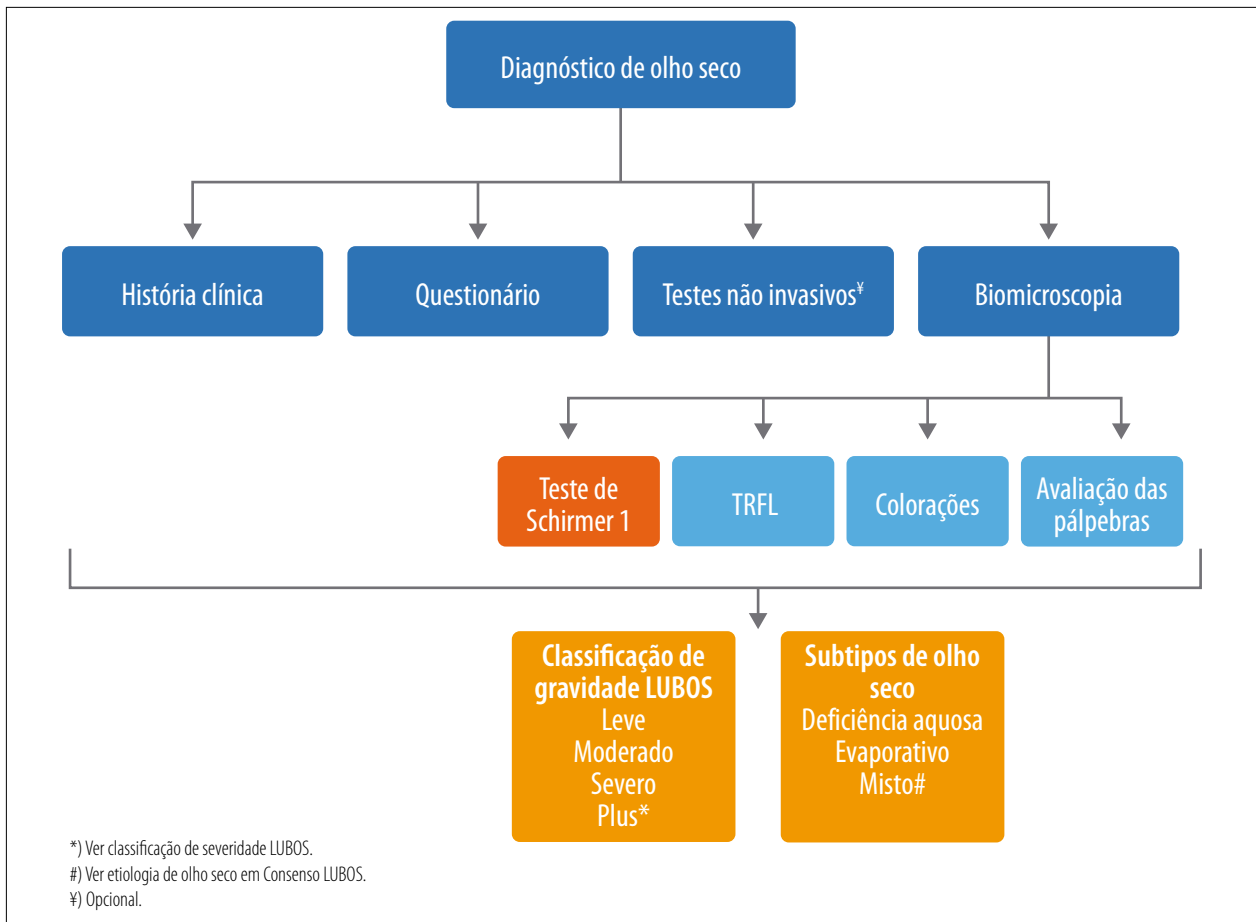


Figura 1. Algoritmo diagnóstico LUBOS de olho seco (adaptado de Rodríguez-García *et al.*¹⁾).

utilizados questionários validados internacionalmente, como o OSDI.

c. Testes não invasivos

São considerados opcionais e complementares, embora seja verdade que podem ser boas ferramentas de apoio para agregar informação objetiva e reproduzível, através de imagens e vídeos. Considerando o grande avanço dos novos dispositivos médicos e a ascensão da inteligência artificial, este ponto do algoritmo LUBOS pode ser modificado ao longo do tempo e tornar-se mais relevante.

d. Biomicroscopia

A exploração biomicroscopia da superfície ocular continua sendo uma ferramenta fundamental na obtenção de informações para o diagnóstico e estadiamento da doença do olho seco, especificamente através da realização de quatro testes: Schirmer 1, tempo de ruptura do filme lacrimal (TRFL), realização de coloração e avaliação das pálpebras.

Lembrar que na avaliação das pálpebras devem ser observados: aumento de espessura, arredondamento da borda superior, irregularidades, presença de telangiectasias, madarose, mau posicionamento dos cílios, falta de aposição ao piscar, inflamação

Critério	Escala de gravidade*			
	LUBOS - I Leve	LUBOS-II Moderado	LUBOS-III Grave	LUBOS-IV Plus
Questionário OSDI	13-22 pontos	23-32 pontos	33-100 pontos	LUBOS-III mais qualquer um destes critérios: <ul style="list-style-type: none"> • Danos irreversíveis à superfície ocular. • Teste de Schirmer: I = 0 mm/5 minutos em pelo menos um olho. • Lagoftalmo com erosão epitelial ou defeito epitelial. • Formação de simbléfaro que afeta mais metade da superfície da córnea. • Anestesia da córnea. • Queratinização da superfície da córnea >50%.
Tempo de ruptura lacrimal †	8-10 seg	5-7 seg	< 5 seg	
Coloração da superfície ocular (SICCA OSS)‡	3-4	5-8	9-12	
Funcionalidade das glândulas de Meibômio §	++	+++	++++	

* Ponderação de gravidade: ≥ 2 critérios da escala de gravidade mais alto do pior olho
 OSDI: Índice de doenças da superfície ocular. SICCA: Sjögren International Collaborative Clinical Alliance⁶.
 † Baixa coloração com fluoresceína, pede-se ao paciente que não pisque enquanto o filme lacrimal é observado sob amplo feixe de iluminação azul cobalto. TBUT é registrado como o número de segundos entre a última piscada e o aparecimento da primeira mancha seca no filme lacrimal.
 ‡ 1 a 4 minutos após a instilação de fluoresceína para reduzir a difusão do corante usando luz azul cobalto (filtros de excitação = 465-495 nm).
 § Expressão alterada e qualidade da secreção (Nichols KK *et al.*⁷).
 • Considerar condições agravantes e aspectos de estilo de vida: fatores ambientais, ambiente digital, nutrição, desafios sociais e cosméticos.

Figura 2. Níveis de gravidade LUBOS da doença do olho seco (adaptado de Rodríguez García *et al.*¹).

anterior e secreções (crostas, escamas, colares), alterações na junção mucocutânea (deslocamento ântero ou retro, estriação, queratinização e absorção mucosa), migração posterior da linha de Marx.

Após a aplicação das quatro ferramentas mencionadas anteriormente, a classificação de gravidade LUBOS poderá ser utilizada e os subtipos de olho seco poderão ser determinados conforme visto na figura 2.

3. Níveis de gravidade LUBOS

Abaixo, repete-se a figura que foi apresentada no capítulo correspondente à pergunta 6, para

que esta informação esteja visualmente acessível com os demais produtos desenvolvidos no consenso LUBOS.

4. Algoritmo terapêutico de olho seco LUBOS

Uma vez diagnosticado o paciente, é apresentado a seguir um algoritmo terapêutico que leva em consideração as terapias disponíveis até o momento (fig. 3). As indicadas e complementares são identificadas em relação às diferentes etapas, conforme visto na parte superior do algoritmo, que está associada ao nível de severidade LUBOS, apresentado na barra inferior do diagrama. Ressalta-se

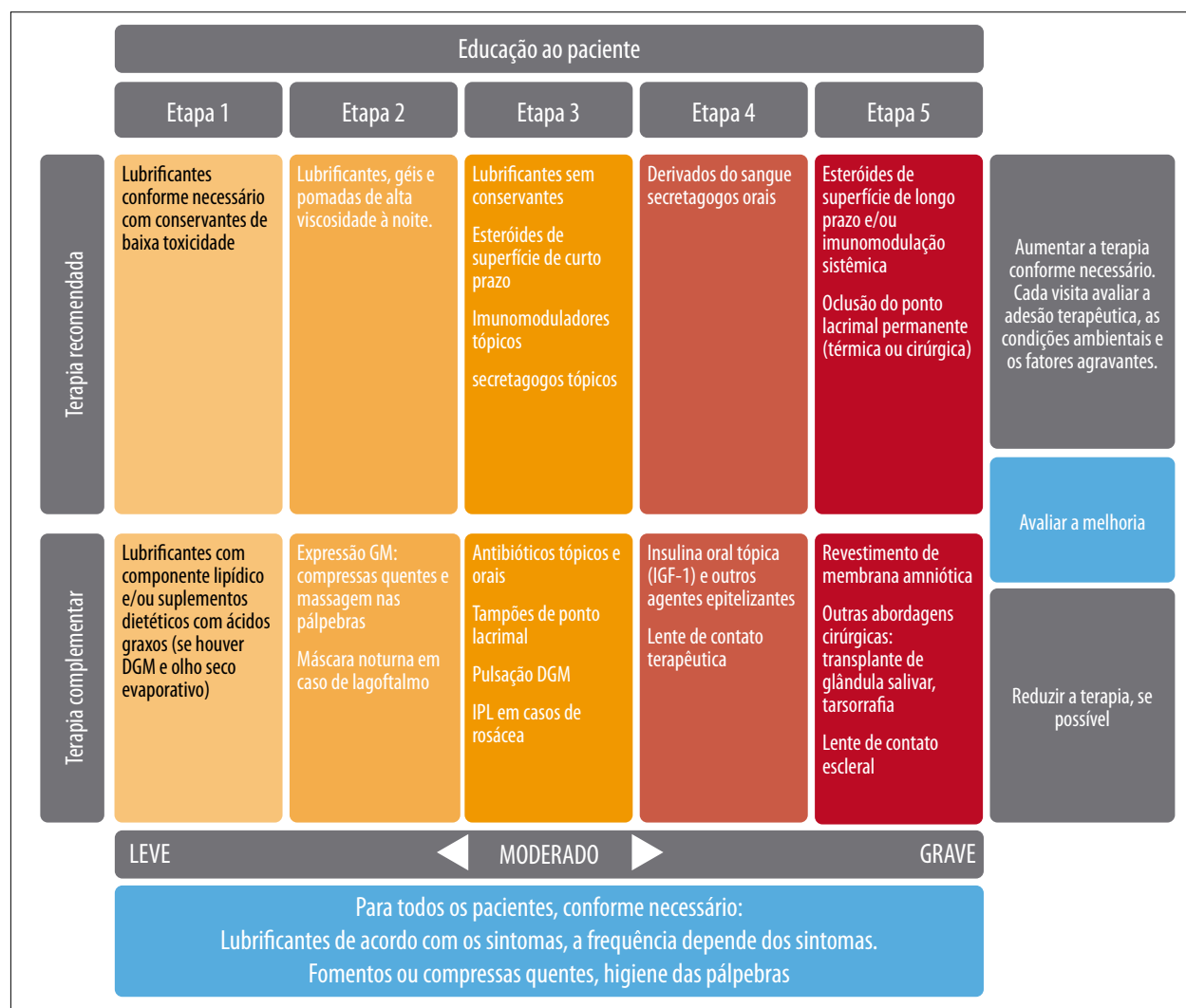


Figura 3. Manejo pela classificação LUBOS da gravidade do olho seco (adaptado de: Rodríguez-García A *et al.*¹⁾).

que para todos os casos – em suas diferentes etapas e estágios – são importantes a educação do paciente, a indicação do uso de lubrificantes e realização de cuidados com as pálpebras.

Conclusão final

O presente trabalho avaliou o problema do olho seco e dos lubrificantes oculares e revisou tópicos relacionados como a composição do filme lacrimal, dados epidemiológicos, aspectos econômicos

relacionados ao olho seco e as diversas opções terapêuticas, além dos lubrificantes oculares.

Após revisão das evidências científicas disponíveis, um algoritmo diagnóstico terapêutico foi desenvolvido pelo consenso, considerando os graus de gravidade do olho seco e os diferentes princípios e características das formulações oculares de lágrimas artificiais.

Considerando que todos os temas discutidos neste trabalho estão em desenvolvimento dinâmico, foi utilizada uma metodologia replicável ao longo do tempo que esperamos que nos permita

reavaliar conceitos do consenso atual e que por sua vez possa ser comparado e replicado.

severity classification and treatment of dry eye disease: a proposal from the Mexican dry eye disease expert panel. *Clin Ophthalmol* 2022; 16: 1331-1355.

Referência

1. Rodríguez-García A, Babayán-Sosa A, Ramírez-Miranda A *et al.* A Practical approach to



Tte. Gral. Juan D. Perón 1479, PB
C1037AAO Buenos Aires, Argentina
Teléfono 54 (11) 4374-5400 líneas rotativas

Oftalmología clínica y experimental

www.ofthalmologos.org.ar/oce/